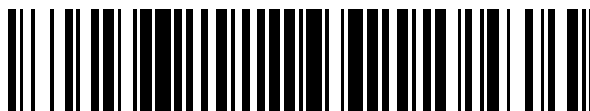


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 956**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11700098 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2523958**

54 Título: **Derivados de ácido carboxílico que comprenden un anillo de oxazolopirimidina 2,5,7-sustituido**

30 Prioridad:

13.01.2010 EP 10305036

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

09.04.2014

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 2 453 956 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 que comprenden un anillo de oxazolopirimidina 2,5,7-sustituido

5 La presente invención se refiere a derivados de ácido carboxílico que comprenden un anillo de oxazolopirimidina 2,5,7-sustituido, y a sales fisiológicamente compatibles de los mismos.

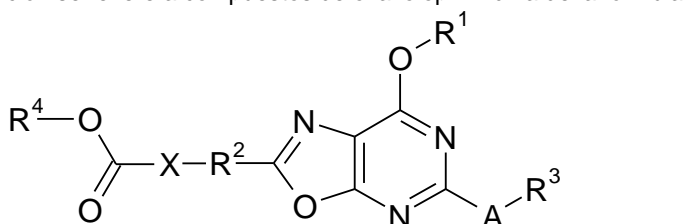
En la técnica anterior ya se han descrito compuestos estructuralmente similares (véase el documento WO 2009/154775), que son adecuados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El modo de acción de estos compuestos consiste en provocar una desensibilización de la ruta de señalización de EDG-1 activando el receptor EDG-1 (el denominado superagonismo), que después es equivalente a un antagonismo funcional de la ruta de señalización de EDG-1. Sistémicamente significa que especialmente en los linfocitos, la ruta de señalización de EDG-1 está reprimida de forma permanente, como resultado de que estas células ya no pueden seguir quimiotácticamente el gradiente de S1P entre la sangre y el líquido linfático. Esto significa que los linfocitos afectados ya no pueden dejar el tejido linfático secundario (mayor asentamiento) y el número de linfocitos circulantes libremente en el plasma está reducido en gran medida. Esta deficiencia de linfocitos en el plasma (linfopenia) provoca inmunosupresión que se requiere obligatoriamente para el mecanismo de acción de los moduladores del receptor EDG-1 descritos en el documento WO 2009/154775.

20 El documento WO 2005/000833 da a conocer compuestos inmunosupresores, cuya acción está unida a la ruta de señalización de EDG.

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

Además, era deseable conseguir una activación reproducible de la ruta de señalización del receptor EDG-1 que de esta manera permitiera, en términos farmacológicos, una activación persistente de la ruta de señalización de EDG-1.

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

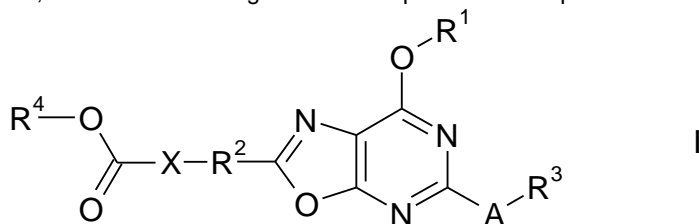


en la que A, R¹, R², R³, R⁴ y X se definen como se indica más adelante. Por lo tanto, el mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula I no está basado en la desensibilización de la ruta de señalización de EDG-1 y, por lo tanto, está en oposición diametral al mecanismo de acción descrito en el documento WO 2009/154775. La invención se refiere, además, a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

En comparación con las personas sanas, los pacientes con diabetes tienen una curación retardada de las heridas y una mayor proporción de infección, especialmente en caso de hiperglucemia producida, por ejemplo, por una mala regulación del azúcar en sangre. Las causas incluyen trastornos de la circulación, especialmente en el área de los vasos pequeños, que conduce a un peor suministro de oxígeno y nutrientes del tejido. Además, se reduce la tasa de división celular y de migración celular de los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales dérmicas. Además, se restringe la actividad de diversas células de defensa (granulocitos) con fagocitosis reducida (englobamiento y destrucción de bacterias). La función de los anticuerpos (inmunoglobulinas) contra bacterias también está restringida en caso de altos valores de azúcar en sangre. Por consiguiente, las heridas y las infecciones en los pacientes con diabetes tienen que cuidarse de una manera particular.

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 S1P también se describe como un mensajero intracelular, muchas respuestas celulares de S1P están mediadas por la activación de receptores Edg. S1P se genera por la familia de enzimas de las esfingosina quinazas (SPHK) y se degrada por diferentes fosfatasas o liasas.

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



5 en la que

A se elige entre NH, O y S;

X se elige entre alcanodiilo (C₁-C₆), alquenodiilo (C₂-C₆), alquinodiilo (C₂-C₆), cicloalcanodiilo (C₃-C₇) y alcanodiil (C₁-C₆)-oxi, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor e hidroxilo, donde el átomo de oxígeno del grupo alcanodiil (C₁-C₆)-oxi está unido al grupo R²;

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

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

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

20 R⁴ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquil (C₃-C₇)-C_zH_{2z-}, donde z se elige entre 0, 1 y 2;

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

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

30 R³¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_{m-}, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C₁-C₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo;

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

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

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

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

Elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos tales como R²² o R³¹, números tales como m, u y v, que pueden estar presentes varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

50 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, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Pueden estar presentes dobles enlaces y triples enlaces en grupos 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 alqueno y alquino son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, grupos alqueno y grupos alquino sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y adecuado para el propósito deseado tal como uso en forma de una sustancia farmacológica. El pre-requisito es que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado tal como uso como una sustancia farmacéutica, se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

Siempre que puedan aplicarse, las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo, alqueno y alquino se aplican de forma correspondiente a grupos alquilo divalentes tales como los grupos alcanodiilo, C_tH_{2t} , C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} y C_zH_{2z} y grupos alqueno divalentes y grupos alquino tales como los grupos alquendiilo y alquindiilo, que, de esta manera, pueden ser igualmente lineales y ramificados. Los dobles enlaces y triples enlaces en 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. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes $-CH_2-$ (= metileno), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, son ejemplos de grupos alqueno divalentes $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, y son ejemplos de grupos alquino divalentes $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$. Si un número en un grupo divalente tal como el número t en el grupo C_tH_{2t} , por ejemplo, es 0 (= cero), los dos grupos que están unidos al grupo contemplado, tal como C_tH_{2t} , están 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, por consiguiente, a grupos cicloalquilo divalentes, es decir, grupos cicloalcanodiilo, que pueden estar unidos a los grupos adyacentes a través de uno o dos átomos de carbono del anillo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo divalentes ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclopentano-1,2-diilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,4-diilo. Independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición, es decir, los grupos cicloalquilo pueden estar sin sustituir con sustituyentes alquilo o sustituidos con sustituyentes alquilo, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1 ó 2, sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo con grupos metilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo alquil-sustituidos 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo, 2,2-dimetilciclopropano-1,1-diilo, 2,2-dimetilciclopropano-1,2-diilo, 2,2-dimetilciclopentano-1,3-diilo, 6,6-dimetilcicloheptano-1,4-diilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden representar grupos tales como cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t} , 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, grupos alquilo divalentes, grupos alqueno, grupos alqueno divalentes, grupos alquino, grupos alquino divalentes, grupos cicloalquilo y grupos cicloalquilo divalentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que pueden situarse en cualquier posición, es decir, dichos grupos pueden estar sin sustituir con sustituyentes flúor o sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, o con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, sustituyentes flúor. Son ejemplos de grupos sustituidos con flúor de este tipo trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, heptafluoroisopropilo, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo, 2,2-difluorociclopropano-1,2-diilo. Son ejemplos de grupos alquilo en los que el resto alquilo está sustituido con flúor, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes flúor y sustituyentes alquilo (C_1-C_4), que independientemente de cualquier otro sustituyente están presentes opcionalmente sobre grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo en los compuestos de la fórmula I, es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en otra realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en otra realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4.

Grupos tales como fenilo, naftilo (= naftalenilo) y restos de heterociclos aromáticos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes nitro en un compuesto de la fórmula I

no es mayor que dos. Los heterociclos de nitrógeno aromáticos que en el sistema de anillos parental portan 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 y/o en dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes en dichos átomos de nitrógeno del anillo se eligen entre grupos alquilo (C_1-C_4), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4). Cuando se establece con respecto a átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que puede 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 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 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 átomos de nitrógeno adicional del anillo además de átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático como está presente en tiazol, imidazol, piridina o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son átomos 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. Los átomos de nitrógeno del anillo adecuados en heterociclos aromáticos en los compuestos de la fórmula I, tal como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de piridina, específicamente un átomo de nitrógeno del anillo en un heterociclo aromático que representa R^2 , también pueden portar un sustituyente oxi $-O^-$ y pueden estar presentes en forma de un N-óxido, y dichos átomos de nitrógeno del anillo también pueden estar presentes como sal cuaternaria, por ejemplo, en forma de sal de N-alquilo (C_1-C_4) tal como sal de N-metilo, donde en una realización de la invención el contraión de dicha sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable que se obtiene a partir de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden ubicarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Naftilo puede ser 1-naftilo (= naftalen-1-ilo) o 2-naftilo (= naftalen-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede situarse en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos 2-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede situarse en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos naftilo disustituidos, los sustituyentes pueden asimismo situarse en cualquier posición deseada en el anillo a través del cual se une el grupo naftilo y/o en el otro anillo. Esta declaración relativa a los restos monovalentes se aplica, por consiguiente, a los respectivos restos divalentes, tales como grupos fenileno que representan R^2 , por ejemplo, que, por lo tanto, pueden igualmente 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 situarse en cualquier posición.

En los restos de heterociclos aromáticos que representan R^2 o R^3 , que pueden designarse como grupos heteroarilo y heteroarileno, así como en todos los demás anillos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I incluyendo el grupo Het y grupos heterocíclicos no aromáticos que representan R^3 , los heteroátomos en el anillo se eligen generalmente entre N, O y S, donde N incluye átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como 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 la fórmula I tal como el uso como una sustancia farmacéutica. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de un heterociclo, en otra realización dos heteroátomos del anillo elegidos entre oxígeno y azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo. Los anillos saturados no contienen un doble enlace dentro del anillo. Los sistemas de anillos insaturados pueden ser aromáticos o estar parcialmente insaturados, incluyendo parcialmente aromáticos, en cuyo último caso un anillo de un sistema de anillos bicíclicos es aromático y el sistema de anillos está unido a través de un átomo del anillo no aromático. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos insaturados pueden contener uno, dos, tres, cuatro o cinco dobles enlaces dentro del anillo. Los grupos aromáticos contienen un sistema cíclico de seis o diez electrones pi deslocalizados en el anillo. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos heterocíclicos, saturados o no aromáticamente insaturados, incluyendo Het y grupos no aromáticos que representan R^3 , pueden ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, los anillos heterocíclicos aromáticos son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, donde los anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros están compuestos por dos anillos de 5 miembros condensados, un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que están condensados entre sí, y dos anillos de 6 miembros condensados, respectivamente. En los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos, uno o los dos anillos pueden contener miembros hetero en el anillo, y uno o los dos anillos pueden ser aromáticos. En general, los sistemas de anillos bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático se denominan aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo aromático, y no aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. A menos que se indique otra cosa, los grupos heterocíclicos, incluyendo grupos heterocíclicos aromáticos, pueden estar unidos a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y, en el caso de

heterociclos de nitrógeno, a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. En una realización de la invención, un grupo heterocíclico aromático en un compuesto de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico aromático, está unido mediante un átomo de carbono del anillo, en otra realización mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención el número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos del anillo en otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, donde los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos pueden estar, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes, que se indican en la definición del grupo respectivo. Los sustituyentes en grupos heterocíclicos pueden situarse en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, 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.

Son ejemplos de heterociclos parentales, a partir de los cuales pueden obtenerse grupos heterocíclicos que incluyen grupos heterocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos saturados y grupos heterocíclicos insaturados no aromáticos azeto, oxeto, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, [1,3]dioxol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, tetrazol, piridina, pirano, tiopirano, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,2,3]triazina, [1,3]ditiina, [1,4]ditiina, [1,2,4]triazina, [1,3,5]triazina, [1,2,4,5]tetrazina, azepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, [1,3]oxazepina, [1,4]oxazepina, [1,3]tiazepina, [1,4]tiazepina, azocina, azecina, ciclopenta[b]pirrol, 2-azabicyclo[3,1,0]hexano, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzofurano, [1,3]benzodioxol (= 1,2-metilendioxibenceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, tieno[3,2-c]piridina, cromeno, isocromeno, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzotiazina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofeno, [1,8]naftiridina y otras naftiridinas, pteridina, y los heterociclos saturados y parcialmente insaturados respectivos en los que uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o todos los dobles enlaces dentro del sistema de anillos, incluyendo dobles enlaces en el anillo aromático, están reemplazados por enlaces sencillos, tales como, por ejemplo, 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.

Son ejemplos de restos de heterociclos aromáticos, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, tienofilo (= tienilo) incluyendo tioen-2-ilo y tioen-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, estando 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 la fórmula I, azetidilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo incluyendo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, azepanilo, azocanilo, azecanilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo incluyendo 2,3-dihydrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, octahidro-1H-isoindolilo, 1,2-dihydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, 1,2-dihydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]piridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, piperazinilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, oxazolidinilo, [1,3]oxazinano, [1,3]oxazepanilo, morfolinilo incluyendo morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepanilo, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazinilo, [1,3]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, 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-dihydrofuranilo, 2,5-dihydrofuranilo, 2,3-dihydrotienilo, 2,5-dihydrotienilo, 2,3-dihidropirrolilo, 2,3-dihydroisoxazolilo, 4,5-dihydroisoxazolilo, 2,5-dihydroisoxazolilo, 2,3-dihydroisotiazolilo, 4,5-dihydroisotiazolilo, 2,5-dihydroisotiazolilo, 2,3-dihidropirazolilo, 4,5-dihidropirazolilo, 2,5-dihidropirazolilo, 2,3-dihydrooxazolilo, 4,5-dihydrooxazolilo, 2,5-dihydrooxazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidroimidazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirazinilo, tetrahydro[1,3,5]triazinilo, [1,3]ditanilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, [1,3]dioxolanilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrotienilo, 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, estando todos unidos a través de un átomo de carbono adecuado del anillo o átomo de nitrógeno del anillo y estando opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo.

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

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

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

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

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

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

Los grupos alcanodiilo, alqueniilo y alquiniilo que están presentes 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 grupos cicloalcanodiilo que representan X, pueden estar unidos a los grupos adyacentes, es decir, al grupo $R^4O-C(O)$ y al grupo R^2 o, en el caso del grupo alcanodiil-oxi, al átomo de nitrógeno del grupo alcanodiil-oxi por cualquier posición.

5 Los 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 los grupos alcanodiilo, alqueniilo y alquiniilo que están presentes en el grupo X que conecta directamente al grupo $R^4O-C(O)$ con el grupo R^2 o, en el caso del grupo alcanodiil-oxi, con el átomo de oxígeno del grupo alcanodiil-oxi, consiste en 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, en otra realización 1, 2 ó 3 átomos de carbono, en otra realización 1 ó 2 átomos de carbono, en otra realización 1 átomo de carbono. En el caso de un grupo cicloalcanodiilo que representa X, en una realización, los grupos $R^4O-C(O)$ y R^2 están unidos a dos átomos de carbono del anillo que están en la posición 1,2, en la posición 1,3 o en la posición 1,4 uno con respecto a otro, en otra realización en la posición 1,2 o en la posición 1,3 uno con respecto a otro, en otra realización en la posición 1,2 uno con respecto a otro, en otra realización en la posición 1,4 uno con respecto a otro. En una realización, X se elige entre alcanodiilo (C_1-C_6), alqueniilo (C_2-C_6), cicloalcanodiilo (C_3-C_7) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, en otra realización entre alcanodiilo (C_1-C_6), alqueniilo (C_2-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, en otra realización entre alcanodiilo (C_1-C_6), cicloalcanodiilo (C_3-C_7) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, en una realización entre alcanodiilo (C_1-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, en otra realización entre alcanodiilo (C_1-C_6), alqueniilo (C_2-C_6), alquiniilo (C_2-C_6) y cicloalcanodiilo (C_3-C_7), en otra realización entre alcanodiilo (C_1-C_6), alqueniilo (C_2-C_6) y cicloalcanodiilo (C_3-C_7), en otra realización entre alcanodiilo (C_1-C_6) y alqueniilo (C_2-C_6), en otra realización X es alcanodiilo (C_1-C_6), en otra realización X es alqueniilo (C_2-C_6), en otra realización X es cicloalcanodiilo (C_3-C_7), y en otra realización X es alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. En una realización, un grupo alcanodiilo (C_1-C_6) que está presente en X es un grupo alcanodiilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alcanodiilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alcanodiilo (C_1-C_2). En una realización, los grupos alqueniilo (C_2-C_6) y alquiniilo (C_2-C_6) que representan X son grupos alqueniilo (C_2-C_4) y alquiniilo (C_2-C_4), en otra realización grupos alqueniilo (C_2-C_3) y alquiniilo (C_2-C_3). En una realización, un grupo cicloalcanodiilo (C_3-C_7) que representa X es un grupo cicloalcanodiilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalcanodiilo (C_3-C_4), en otra realización un grupo ciclopropanodiilo, en otra realización un grupo ciclohexanodiilo. Son ejemplos de grupos X a partir de los cuales puede elegirse el grupo respectivo que representa X en las realizaciones mencionadas anteriormente, o a partir de los cuales puede elegirse X en otra realización de la invención, metileno, $-CH(CH_3)-$ (etano-1,1-diilo), $-CH_2-CH_2-$ (etano-1,2-diilo, 1,2-etileno), $-C(CH_3)_2-$ (1-metil-etano-1,1-diilo), $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (propano-1,3-diilo, 1,3-propileno), $-CH_2-CH(CH_3)-$ y $-CH(CH_3)-CH_2-$ (propano-1,2-diilo, 1,2-propileno), que ejemplifican el grupo alcanodiilo (C_1-C_6), $-CH=CH-$ (eten-1,2-diilo), $-CH=CH-CH_2-$ y $-CH_2-CH=CH-$ (prop-1-eno-1,3-diilo y prop-2-eno-1,3-diilo) y $-CH=C(CH_3)-$ y $-C(CH_3)=CH-$ (prop-1-eno-1,2-diilo) que ejemplifican el grupo alqueniilo (C_2-C_6), $-C\equiv C-$ (etinodiilo) y $-CH_2-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH_2-$ (prop-1-in-1,3-diilo y prop-2-in-1,3-diilo) que ejemplifican el grupo alquiniilo (C_2-C_6), ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo y ciclohexano-1,4-diilo que ejemplifican el grupo cicloalcanodiilo (C_3-C_7), $-CH_2-O-$ (metileno-oxi), $-CH_2-CH_2-O-$ (etano-1,2-diil-oxi), $-CH(CH_3)-O-$ (etano-1,1-diil-oxi), $-C(CH_3)_2-O-$ (1-metil-etano-1,1-diil-oxi), $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (propano-1,3-diil-oxi) y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (butano-1,4-diil-oxi) que ejemplifican el grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, estando todos estos grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado. Por lo tanto, en una realización, X se elige entre $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(CH_3)-O-$ y $-C(CH_3)_2-O-$, en otra realización entre $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ y $-CH(CH_3)-O-$, en otra realización entre $-CH_2-O-$ y $-CH(CH_3)-O-$, y en otra realización X es $-CH_2-O-$, estando todos estos grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado, y donde el átomo de oxígeno está unido al grupo R^2 . En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en X es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, y en otra realización el grupo X no está sustituido con sustituyentes elegidos entre flúor e hidroxilo. En una realización, el número de sustituyentes hidroxilo en X no es mayor que 2, en otra realización no mayor que 1. En una realización, no más de un sustituyente hidroxilo está presente en un átomo de carbono individual en X. En una realización, los sustituyentes hidroxilo no están presentes en átomos de carbono que son parte de un doble enlace en el grupo alqueniilo (C_2-C_6). En una realización, los sustituyentes hidroxilo no están presentes en el átomo de carbono en el grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi que está unido al átomo de oxígeno, en otra realización no está presente ningún sustituyente en el átomo de carbono en el grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi que está unido al átomo de oxígeno, es decir, en esta última realización mencionada, 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 elegidos entre flúor e hidroxilo. El doble enlace en el grupo alqueniilo (C_2-C_6) puede tener la configuración E o la configuración Z. En una realización, tiene la configuración E, en otra realización tiene la configuración Z.

55 En otra realización de la invención, el número t se elige entre 0, 1 ó 2, en otra realización entre 0 ó 1, en otra realización entre 1, 2 ó 3, en otra realización entre 1 ó 2, en otra realización t es 0, en otra realización t es 1. En una realización, R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , en otra realización entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} , en otra realización R^1 es alquilo (C_1-C_6), en otra realización R^1 es cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} , y en otra realización R^1 es Het- C_tH_{2t-} . En una realización, R^1 es cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0, 1 y 2, en otra realización R^1 es cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0 y 1, en otra realización R^1 es cicloalquil (C_3-C_7)- CH_2- , en otra realización R^1 es cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización R^1 es Het- C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0, 1 y 2, en otra realización R^1 es Het- C_tH_{2t-} donde t se elige entre 0 y 1, en otra realización R^1 es Het- CH_2- , en otra realización R^1 es Het. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que representa R^1 es alquilo (C_2-C_6), en otra realización alquilo (C_2-C_5), en otra realización alquilo (C_3-C_5). En una realización, un grupo alqueniilo (C_2-C_6) y un grupo alquiniilo (C_2-C_6) que representan R^1 son alqueniilo (C_3-C_6) y alquiniilo (C_3-C_6), en otra realización

alqueno (C₃-C₄) y alquino (C₃-C₄), respectivamente. En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) presente en R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización cicloalquilo (C₃-C₅), en otra realización cicloalquilo (C₃-C₄), en otra realización ciclopropilo. En una realización, un grupo Het que representa R¹ es un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros a 5 miembros, en otra realización de 4 miembros, unido mediante un átomo de carbono, que comprende 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización 1 heteroátomo en el anillo, que se eligen entre N, O y S, en otra realización entre O y S, y en otra realización son átomos de O. En una realización, un grupo Het que representa R¹ es un grupo oxetanilo, por ejemplo un grupo oxetan-3-ilo. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het que representa R¹ es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het está sin sustituir. En una realización, un sustituyente alquilo (C₁-C₄) que está presente en un grupo Het que representa R¹ es un grupo metilo.

En una realización de la invención, el número de heteroátomos del anillo en un heterociclo aromático que representa R² es 1 ó 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, R² se elige entre 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, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un sustituyente R²¹ que es oxo, es decir, en el que uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede estar oxidado para dar el N-óxido, y en el que el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes. En otra realización, R² es fenileno, donde el fenileno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos en el anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes, y en otra realización R² es piridinadiilo, donde el átomo de nitrógeno del anillo puede portar un sustituyente R²¹ que es oxo, es decir, en el que el átomo de nitrógeno del anillo puede estar oxidado para dar el N-óxido, y en el que el piridinadiilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R²² iguales o diferentes. En otra realización, R² es un resto divalente de un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, en el que uno de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R²¹, 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 R²² iguales o diferentes. En una realización, un resto divalente de un grupo heterocíclico aromático que representa R² se elige entre furandiilo, tiofenodiilo, oxazolodiilo, tiazoldiilo, piridinadiilo, piridazinadiilo, pirimidinadiilo y pirazinadiilo, en otra realización entre furandiilo, tiofenodiilo, tiazoldiilo, piridinadiilo, piridazinadiilo, pirimidinadiilo y pirazinadiilo, en otra realización entre furandiilo, tiofenodiilo, piridinadiilo, piridazinadiilo, pirimidinadiilo y pirazinadiilo, en otra realización entre furandiilo, tiofenodiilo, piridinadiilo y pirimidinadiilo, en otra realización entre furandiilo, tiofenodiilo y piridinadiilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a R².

Los átomos de carbono del anillo a través de los cuales el grupo fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático cuyo grupo o resto representa R² están unidos al anillo de oxazolopirimidina y al grupo X pueden estar en cualquier posición. Un grupo fenileno que representa R² puede ser 1,2-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en la posición 1,2, o posición orto, uno con respecto a otro, puede ser 1,3-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en posición 1,3, o posición meta, uno con respecto a otro, y puede ser 1,4-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos en la posición 1,4, o posición para, uno con respecto a otro. En una realización, un grupo fenileno que representa R² se elige entre 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, en otra realización es 1,3-fenileno, y en otra realización es 1,4-fenileno, estando todos estos grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a R². En una realización, R² se elige entre uno o más de los grupos fenileno, furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, tiofeno-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 entre los grupos furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, tiofeno-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 entre piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo y piridin-2,6-diilo, en otra realización entre fenileno, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo y piridin-2,6-diilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a R². En una realización, el número de sustituyentes R²² que pueden estar presentes opcionalmente en átomos de carbono del anillo en R² 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 R² que no portan un sustituyente R²², portan un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, R³ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆), en otra realización R³ es alquilo (C₁-C₆), en otra realización R³ es alquilo (C₂-C₅), y en otra realización R³ es alquilo (C₁-C₄), con la condición de que R³ no pueda ser un grupo alquilo si a es S. En otra realización, R³ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, en otra realización R³ es cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-}, y en otra realización R³ es Het-C_vH_{2v-}, donde en esta realización u y v se eligen independientemente entre sí entre 1 y 2. En una realización, u es 1, en otra realización, u es 2. En una realización, v es 1, en otra realización, v es 2. En una realización, el grupo cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} que representa R³ se elige entre ciclopropil-C_uH_{2u-}, ciclobutil-C_uH_{2u-} y ciclopentil-C_uH_{2u-} y el grupo Het-C_vH_{2v-} que representa R³ es tetrahidrofuranoil-C_vH_{2v-}. En una realización, R³ se elige entre ciclopropil-C_uH_{2u-}, ciclobutil-C_uH_{2u-} y ciclopentil-C_uH_{2u-}.

En una realización, R³ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, o R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos iguales

o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ iguales o diferentes, y en otra realización R³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ iguales o diferentes. En una realización, el número de heteroátomos del anillo en el anillo que representa R³ 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. Por lo tanto, el resto del anillo que representa R³ puede ser carbocíclico o heterocíclico. En una realización, los heteroátomos en el anillo en R³ se eligen entre N y O, en otra realización entre N y S, en otra realización entre O y S, en otra realización son N, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) como ocurre en heterociclos saturados o parcialmente insaturados o en anillos aromáticos de 5 miembros en heterociclos tales como pirrol o benzoimidazol, por ejemplo, o no porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄) como ocurre en heterociclos aromáticos tales como, por ejemplo, imidazol o piridina. En un resto de un heterociclo que representa R³ 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 porta uno o dos grupos oxo, y todos los demás átomos de azufre del anillo no están oxidados. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R³ puede estar unido al grupo A a través de cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno adecuado del anillo. En una realización, está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización está unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si A es NH, a través de un átomo de nitrógeno del anillo, y en otra realización está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R³ 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 los 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 R³ 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 de 4 miembros que representa R³ está saturado. Si R³ comprende átomos de nitrógeno del anillo que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄), pueden estar presentes uno de dichos átomos de nitrógeno del anillo o dos de dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización, el número de sustituyentes opcionales R³¹ sobre átomos de carbono del anillo en el anillo que representa R³ 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 R³ puede ser de 3 miembros, de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una realización, R³ es de 4 miembros a 10 miembros, en otra realización de 4 miembros a 9 miembros, en otra realización de 4 miembros a 8 miembros, en otra realización de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 6 miembros, en otra realización de 8 miembros a 10 miembros, en otra realización de 9 miembros a 10 miembros. En una realización, un anillo de 3 miembros que representa R³ no comprende ningún heteroátomo en el anillo. En una realización, R³ es monocíclico, en otra realización bicíclico. En una realización, un grupo bicíclico que representa R³ es al menos de 7 miembros. Entre otros, el resto de un anillo que representa R³ 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, estando todos opcionalmente sustituidos sobre átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo como se ha especificado con respecto a R³. Siempre que puedan aplicarse, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a R³. Otro ejemplo de grupos que pueden representar R³ son grupos cicloalqueno tales como grupos cicloalqueno (C₅-C₇) que pueden estar unidos a través de cualquier átomo de carbono del anillo y están opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R³. En una realización, los sustituyentes opcionales R³¹ sobre un grupo cicloalqueno que representa R³ se eligen entre flúor y alquilo (C₁-C₄). En una realización, los grupos cicloalqueno contienen un doble enlace dentro del anillo que puede estar presente en cualquier posición. Ejemplos de cicloalqueno son 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. Son ejemplos de restos de anillos, a partir de los cuales se elige R³ en una realización de la invención, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, oxetanilo incluyendo oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidropirranilo incluyendo tetrahidropirran-4-ilo, azetidino incluyendo azetidino-1-ilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo incluyendo morfolin-1-ilo, tiomorfolinilo, furanilo incluyendo furan-3-ilo, tiofenilo incluyendo tiofen-3-ilo, pirazolilo incluyendo pirazol-3-ilo, imidazolilo, tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, piridazinilo incluyendo piridazin-3-ilo, donde en todos ellos, siempre que sea aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), y donde todos ellos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R³¹ iguales o diferentes, y donde en todos ellos, siempre que pueda aplicarse, un átomo de azufre del anillo puede estar no oxidado, es decir, puede estar presente

como un átomo de azufre, o puede portar uno o dos grupos oxo, es decir, puede estar presente en forma de un sulfóxido o sulfona.

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

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

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

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

En una realización, 1, 2 ó 3 de los sustituyentes R^{22} , en otra realización 1 ó 2 de los sustituyentes R^{22} , y en otra realización 1 de los sustituyentes R^{22} , que están presentes opcionalmente en el grupo R^2 , se definen como en la definición general de R^{22} y, por lo tanto, se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo (C_1-C_4), aminocarbonilo y aminosulfonilo, y cualquier sustituyente adicional R^{22} que esté presente opcionalmente en el grupo R^2 , por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 ó 2 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 sustituyente adicional R^{22} , se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, nitro y ciano, donde todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor como se aplica generalmente a grupos alquilo. En una realización, los sustituyentes R^{22} que están presentes opcionalmente en el grupo R^2 y que en la realización mencionada anteriormente se definen como en la definición general de R^{22} , por ejemplo 1 ó 2 de dichos sustituyentes R^{22} , o 1 de dichos sustituyentes R^{22} , se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino y ciano. En una realización, los sustituyentes R^{22} que están presentes opcionalmente en el grupo R^2 y que en la realización mencionada anteriormente se definen como en la definición general de R^{22} , por ejemplo 1 ó 2 de dichos sustituyentes R^{22} , o 1 de dichos sustituyentes R^{22} , no están situados en átomos de carbono del anillo dentro del grupo R^2 que es adyacente al átomo a través del cual el grupo R^2 está unido al anillo de oxazopirimidina representado en la fórmula I. En una realización, los sustituyentes adicionales R^{22} que están presentes opcionalmente en el grupo R^2 , por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 ó 2 sustituyentes adicionales R^{22} , o 1 sustituyente adicional R^{22} , se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, amino, ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)- y alquiloxi (C_1-C_4)-, en otra realización entre halógeno, alquil (C_1-C_4)- y alquiloxi (C_1-C_4)-, en otra realización entre halógeno y alquil (C_1-C_4)-, donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización de la invención, R^{31} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4) y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4) y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4),

cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, amino, alquilamino (C₁-C₄)- y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquiloxi (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi y alquiloxi (C₁-C₄), donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización, los sustituyentes opcionales R³¹ en el resto de un anillo aromático que representa R³, por ejemplo en un grupo fenilo o un grupo piridinilo que representa R³, se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄), ciano, alquilcarbonilo (C₁-C₄), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄) y di(alquil (C₁-C₄))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquiloxi (C₁-C₄), en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi y alquiloxi (C₁-C₄), donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización, los sustituyentes opcionales R³¹ en el resto de un anillo saturado o insaturado no aromático que representa R³ se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, alquilcarbonilamino (C₁-C₄), alquilsulfonilamino (C₁-C₄) y ciano, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄), oxo, amino, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino y ciano, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), hidroxi, alquiloxi (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄), hidroxi y oxo, en otra realización entre alquilo e hidroxi, y en otra realización son alquilo (C₁-C₄), donde en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. Si el resto de un anillo monocíclico que representa R³ contiene cualquier grupo oxo como sustituyentes R³¹, en una realización no están presentes más de dos de dichos sustituyentes oxo, y en otra realización no está presente más de uno de dichos sustituyente oxo.

En una realización de la invención, los heteroátomos del anillo en Het se eligen entre N y O, en otra realización entre O y S, en otra realización son átomos de O. En otra realización, el número de heteroátomos del anillo en Het es 1. En una realización, dos átomos de oxígeno del anillo en Het no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo elegidos entre O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado. En una realización, los sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, los sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno del anillo y átomos de carbono del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C₁-C₄). En una realización, el número de sustituyentes opcionales sobre 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, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. En una realización, Het es de 4 miembros o de 5 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de 4 miembros. Son ejemplos de Het, a partir de los cuales se elige Het en una realización, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiraniilo incluyendo tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepaniilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolaniilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxaniilo incluyendo [1,4]dioxan-2-ilo, tietaniilo incluyendo tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrotiopiraniilo incluyendo tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, [1,4]ditanilo incluyendo [1,4]ditan-2-ilo, azetidiniilo incluyendo azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidiniilo incluyendo pirrolidinil-2-ilo y pirrolidinil-3-ilo, piperidiniilo incluyendo piperidinil-2-ilo, piperidinil-3-ilo y piperidinil-4-ilo, azepaniilo incluyendo azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, oxazolidiniilo incluyendo oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-4-ilo y oxazolidin-5-ilo, tiazolidiniilo incluyendo tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-4-ilo y tiazolidin-5-ilo, morfoliniilo

incluyendo morfolin-2-ilo y morfolin-3-ilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolin-2-ilo y tiomorfolin-3-ilo, estando todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het.

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

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

R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6) si a es S;

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

y todos los demás grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de elementos estructurales.

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

A se elige entre O y S;

X se elige entre alcanodiilo (C_1-C_6), alcanodiil (C_2-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi;

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

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

R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6) si a es S;

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

y todos los demás grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de elementos estructurales.

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

A es O;

X se elige entre alcanodiilo (C_1-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi;

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

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

R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6) si a es S;

R⁴ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄) y alquiloxi (C₁-C₄);

R³¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alquiloxi (C₁-C₄);

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

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

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

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

20 Indistintamente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un objeto de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por lo tanto, un objeto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se elige entre uno o más de los compuestos específicos de

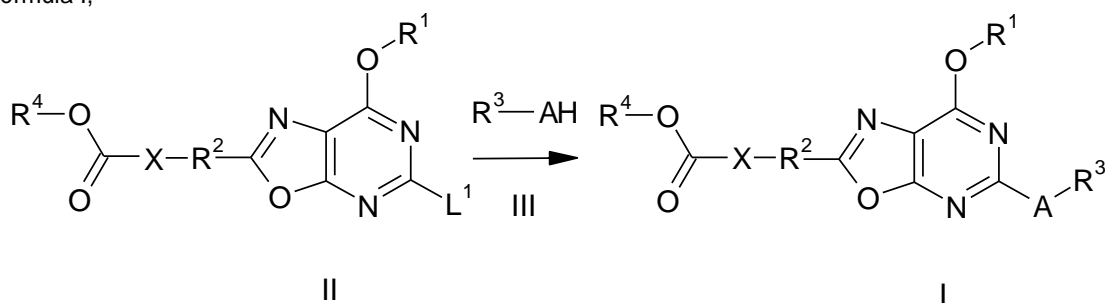
25 la fórmula I descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos ejemplares que se especifican a continuación, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en forma de una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, siempre que sea aplicable. Como un ejemplo se menciona un compuesto de la fórmula I, o un solvato fisiológicamente aceptable de

30 cualquiera de ellos, que se elige entre

ácido {4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido [4-(5-ciclopentiloxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 35 ácido [4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,
 40 ácido [4-[5-(3-cloro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-(5-ciclohexilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-(5-isobutoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-(5-ciclobutilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-(5-ciclobutoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 45 ácido [4-(5,7-dipropoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [4-(5-etoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-(5-ciclopentilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(tetrahydrofurano-2-ilmetoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 50 ácido [4-(5-sec-butoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-1-metil-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-butoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 55 ácido [4-[5-(3-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-(7-propoxi-5-(3-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(3-etil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 60 ácido [4-[5-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(5-cloro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 65 ácido [4-[5-(3,4-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,
 ácido [4-[5-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido {4-[5-(2,3-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 5 ácido {4-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-fluoro-5-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 10 ácido {4-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-(7-propoxi-5-(4-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-(7-propoxi-5-(2-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 15 ácido {4-[5-(2-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 20 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(2-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido {4-[5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(3-metoxi-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 25 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido {4-[5-(indan-5-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(indan-4-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(naftalen-2-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 30 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido {4-[5-(benzotiazol-6-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(5-metil-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 35 ácido {4-[5-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-([1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido {4-[5-(isotiazol-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(5-trifluorometil-tiofen-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 40 ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido [2,6-dimetil-4-[5-(4-metil-tiazol-2-ilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,
 ácido {4-[5-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-ilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 ácido {4-[5-(2,5-dimetil-furan-3-ilsulfanil)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético,
 45 donde un compuesto tal como ácido {4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-
 dimetil-fenoxi}-acético, ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-
 fenoxi}-acético, ácido [4-(5-sec-butoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético, ácido {2,6-
 dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-1-metil-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético o ácido {2,6-dimetil-
 4-[7-propoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético, que puede estar presente en
 la configuración S o en la configuración R, es un objeto de la invención en la configuración S o en la configuración R
 50 o una mezcla de las formas enantioméricas en cualquier relación.

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

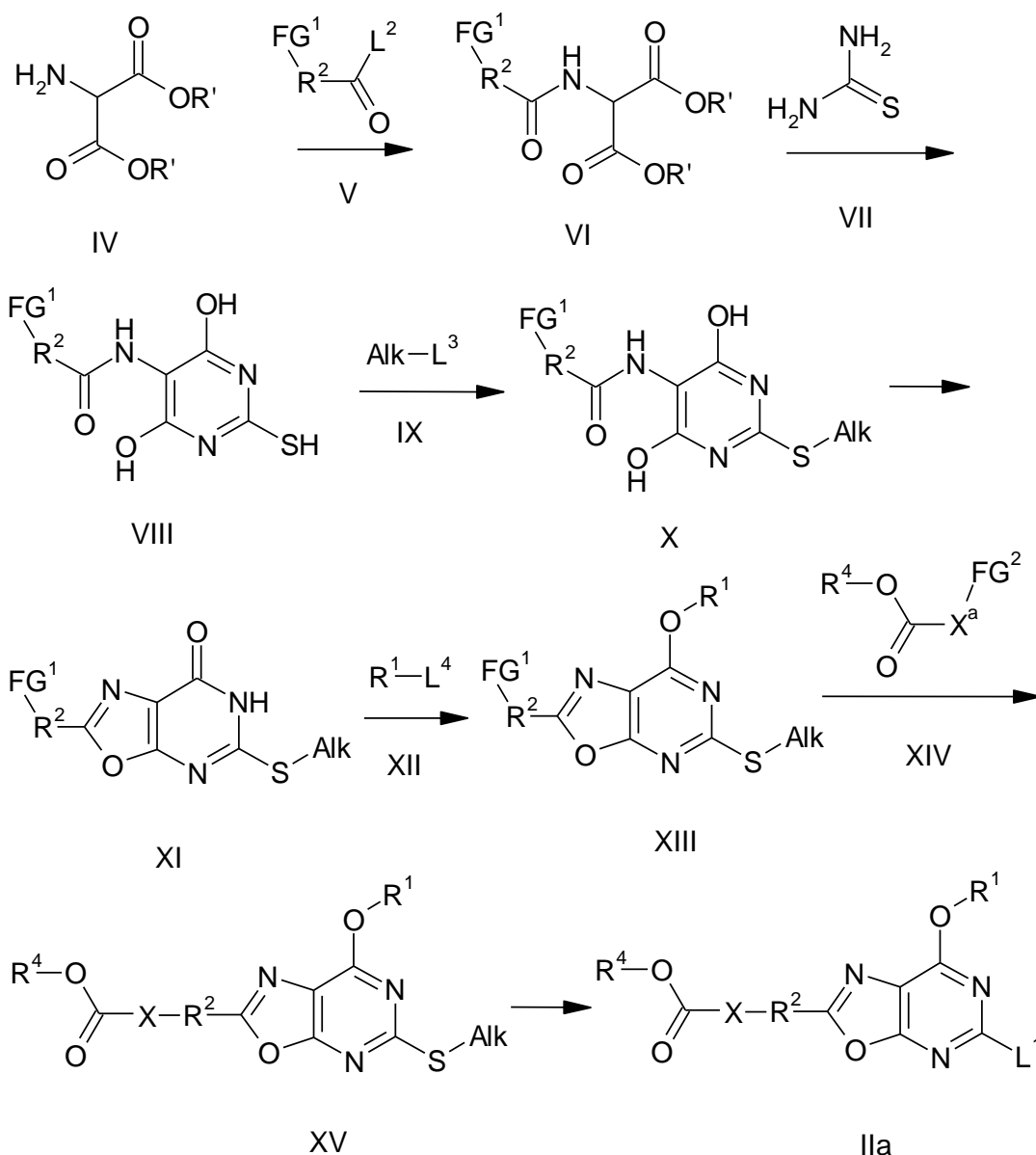


55

donde los grupos A, X, R¹, R², R³ y R⁴ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo L¹ en los compuestos de la fórmula II es un grupo saliente que puede reemplazarse en una reacción de sustitución aromática nucleófila, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo sulfóxido o un grupo sulfona, por ejemplo un grupo de la fórmula -S(O)-Alk o -S(O)₂-Alk en las que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo o etilo.

La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono de la posición 5 del anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, es decir, en el resto de pirimidina, y puede realizarse en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por un experto en la materia. 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 especificado. En general, es favorable añadir una base para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula III, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalinotérreo tal como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula III también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula II.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III pueden obtenerse por procedimientos descritos en la bibliografía o con referencia a procedimientos descritos en la bibliografía, y en muchos casos están disponibles en el mercado. Los compuestos de la fórmula IIa, es decir, compuestos de la fórmula II en la que L¹ es un grupo sulfóxido de la fórmula Alk-S(O)- o un grupo sulfona de la fórmula Alk-S(O)₂-, por ejemplo, pueden obtenerse haciendo reaccionar un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, haciendo reaccionar el último compuesto con tiourea de la fórmula VII para dar un compuesto de la fórmula VIII, alquilando el tiol con un reactivo de alquilación de la fórmula IX para dar el tioéter de la fórmula X, ciclando el último compuesto con formación del sistema de anillos de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar el compuesto de la fórmula XI, alquilando el último compuesto en el átomo de oxígeno del grupo ceto o el grupo hidroxi tautomérico, respectivamente, con un reactivo de alquilación de la fórmula XII, introduciendo el resto R⁴O-C(O)-X- en el compuesto de la fórmula III por reacción de un compuesto de la fórmula XIV, y oxidando el resto tioéter del compuesto obtenido de la fórmula XV para dar el sulfóxido o sulfona correspondiente de la fórmula IIa.



- Los grupos X, R¹, R² y R⁴ en los compuestos de las fórmulas IIa, V, VI, VIII, X, XI, XII y XIII, XIV y XV se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo X^a en los compuestos de la fórmula XIV se define como el grupo X en los compuestos de la fórmula I, o comprende una parte del grupo X en el compuesto deseado de la fórmula II, de tal forma que después de la reacción de los compuestos de las fórmulas XIII y XIV, el grupo X^a y cualquier parte de los compuestos FG¹ y FG² restante en el compuesto de la fórmula XV juntos forman el grupo X deseado. Por ejemplo, en el caso en el que el grupo X es un grupo alcanodil-oxi, el grupo X^a en el compuesto de la fórmula XIV puede ser el grupo alcanodil-oxi deseado y el grupo FG² puede ser un átomo de hidrógeno unido al átomo de oxígeno, o el grupo X^a puede ser la parte alcanodil-oxi, el grupo FG² es un grupo saliente, y el grupo FG¹ en el compuesto de la fórmula XIII es un grupo hidroxilo, cuyo átomo de oxígeno junto con la parte alcanodil-oxi forma después el grupo alcanodil-oxi deseado, después de la alquilación del compuesto de la fórmula XIII con el compuesto de la fórmula XIV.
- Los grupos FG¹ y FG² en los compuestos de las fórmulas V, VI, VIII, X, XI, XIII y XIV son grupos funcionales adecuados para el tipo de acoplamiento usado para formar el grupo X deseado a partir del grupo X^a y cualquier parte de los grupos FG¹ y FG² restante en el compuesto de la fórmula XV. Por ejemplo, si el grupo X^a está unido al grupo R² o a un átomo del grupo FG¹, tal como un átomo de oxígeno en un grupo hidroxilo que representa FG¹ como se ha mencionado anteriormente, a través de una reacción de sustitución nucleófila, FG² puede ser un grupo saliente tal como un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o toluenosulfonilo. Si el grupo X^a está unido al grupo R² a través de una reacción catalizada con metal de transición, FG² puede ser un grupo saliente tal como un ácido borónico, éster de ácido borónico, dialquilborano o grupo estannano, y en este caso FG¹ puede ser halógeno. FG² también puede ser un

átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, parte de un doble enlace en un grupo alqueniídolo que representa X^a si se usa una reacción de Heck para unir X^a a R^2 , y en este caso FG^1 puede ser halógeno. Si se usa una reacción de Wittig o de Wittig-Horner para unir X^a a R^2 , FG^2 puede ser un grupo fosfonio tal como trifenilfosfonio o un grupo fosfónico tal como dietil fosfónico, y el compuesto de la fórmula XIV puede ser una sal de fosfonio o un ácido de éster fosfónico, y en este caso FG^1 puede ser un grupo aldehído $-C(O)-H$ o un grupo cetona $-C(O)-alquilo$, y viceversa. En general, el grupo FG^1 está presente en el átomo de carbono del grupo fenileno o del grupo heterocíclico que representa R^2 que, en los compuestos de las fórmulas XV, IIa y I, porta el grupo X. El grupo FG^1 en los compuestos de las 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 la fórmula XIII, reacciona con el compuesto de la 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 las fórmulas V, VI, VIII, X y XI en forma protegida, por ejemplo en forma de un grupo hidroxilo etilificado tal como un éter bencílico o un éter alquílico, tal como un éter metílico. Dichos éteres pueden escindirse usando métodos bien conocidos por una persona experta en la materia. En la bibliografía puede encontrarse un resumen de métodos para la retirada de grupos protectores, 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 la fórmula IIa se define como se ha especificado anteriormente. El grupo L^2 en los compuestos de la fórmula V es un grupo saliente nucleófilamente sustituible y en particular puede ser un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, y por lo tanto el compuesto de la fórmula V puede ser un haluro de ácido carboxílico. L^2 también puede ser un grupo de la fórmula $FG^1-R^2-C(O)-O$ y por lo tanto el compuesto de la fórmula V puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico. Los grupos L^3 y L^4 son grupos salientes que pueden reemplazarse en una reacción de sustitución nucleófila, y en particular pueden ser un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o toluenosulfonilo, es decir, los compuestos de las fórmulas IX y XII pueden ser, por ejemplo, haluros o sulfonatos orgánicos. El grupo R' en los compuestos de las fórmulas IV y VI puede ser un alquilo tal como alquilo (C_1-C_3), por ejemplo, tal como metilo o etilo. Como se ha mencionado, los compuestos de la fórmula XI también pueden estar presentes en otra forma tautomérica, por ejemplo, en forma de los derivados de 7-hidroxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina respectivos en los que el átomo de hidrógeno móvil, que en la fórmula XI está unido al átomo de nitrógeno de la posición 6 del sistema de anillos de oxazolopirimidina, se une al átomo de oxígeno unido al átomo de carbono del anillo de la posición 7. Siempre que pueda aplicarse, se aplica a todos los compuestos que aparecen en la preparación de los compuestos de la fórmula I que pueden presentarse en cualquier otra forma tautomérica distinta de la representada en sus fórmulas. En las reacciones de este proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula II, como en todas las demás reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I, los compuestos de partida también pueden emplearse y/o los productos obtenerse en forma de una sal. Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas IV pueden emplearse en forma de una sal de adición de ácidos tal como el hidrocioruro.

La reacción de los compuestos de las fórmulas IV y V puede realizarse en condiciones convencionales para la acilación de una amina con un derivado de ácido carboxílico activado tal como un haluro de ácido 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 $-10^\circ C$ a aproximadamente $40^\circ C$, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $30^\circ C$. 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 hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. La reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éter tal como THF, dioxano o DME, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente $40^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, en presencia de una base, por ejemplo un alcóxido tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico o terc-butóxido potásico.

La reacción de los compuestos de las fórmulas VIII y IX es una reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del grupo Alk que porta el grupo L^3 y puede realizarse en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por una persona experta en la materia. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, incluyendo mezclas bifásicas con soluciones acuosas, a temperaturas de aproximadamente $-20^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente $-10^\circ C$ a aproximadamente $30^\circ C$, dependiendo de las particularidades del caso específico. En general, es favorable añadir una base para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula VIII y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidruro sódico,

hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula VIII también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula IX.

La ciclación del compuesto de la fórmula X para dar el compuesto de la fórmula XI puede realizarse favorablemente en presencia de un haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo u oxicluro de fósforo o una mezcla de los mismos, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

La reacción de los compuestos de las fórmulas XI y XII es otra reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del grupo R¹ que porta el grupo L⁴ y puede realizarse en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por una persona experta en la materia. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, dependiendo de las particularidades del caso específico. En general, es favorable añadir una base para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula XI y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etilidiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula XI también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula XII. Aparte de prepararse por reacción con un compuesto de la fórmula XII, un compuesto de la fórmula XI también puede convertirse en un compuesto de la fórmula XIII por reacción con el alcohol respectivo de la fórmula R¹-OH, en la que R¹ se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, en las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter tal como THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28).

El acoplamiento de compuestos de la fórmula XIII con compuestos de la fórmula XIV puede realizarse por reacciones de varios tipos que ya se han indicado anteriormente, por ejemplo por una reacción de alquilación. Por ejemplo, si el grupo R² porta un grupo hidroxilo que representa FG¹, puede alquilarse usando un compuesto de fórmula XIV en la que FG² es un grupo saliente adecuado para reacciones de sustitución nucleófila tal como un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo tal como metanosulfonilo o toluenosulfonilo. La reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del grupo XIV que porta el grupo FG² puede realizarse en condiciones convencionales para dichas reacciones que son bien conocidas por una persona experta en la materia. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, dependiendo de las particularidades del caso especificado. En general, es favorable añadir una base para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula XIII y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etilidiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula XIII en la que FG¹ es hidroxilo también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula XIV. Aparte de por reacción con un compuesto de la fórmula XIV en la que FG² es un grupo saliente como se ha indicado, un compuesto de la fórmula XIII en la que FG¹ es hidroxilo también puede convertirse en un compuesto de la fórmula XV por reacción con el alcohol respectivo, es decir, con un compuesto de la fórmula XIV en la que FG² es hidroxilo, en las condiciones de la reacción de Mitsunobu especificada anteriormente. El acoplamiento de compuestos de la fórmula XIII con compuestos de la fórmula XIV por una reacción catalizada con metal de transición también puede realizarse en las condiciones de reacciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio tales como la reacción de acoplamiento de Heck, Stille o Suzuki (véase A. de Meijere and F. Diederich (Eds.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Wiley-VCH, 2004)).

La oxidación del grupo Alk-S- en los compuestos de la fórmula XV para dar el grupo sulfóxido o el grupo sulfona en los compuestos de la fórmula II puede realizarse por medio de peróxido de hidrógeno o 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 acetato de etilo o acetato de butilo, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C.

La secuencia de etapas en la preparación de los compuestos de la fórmula X también puede cambiarse y primero puede hacerse reaccionar un éster de ácido aminomalónico de la fórmula IV tal como el éster dietílico con tiourea en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido sódico, y después el átomo de azufre puede alquilarse, por ejemplo metilarse con yodometano, y el producto obtenido acilarse con un compuesto de la fórmula V (véase M. H. Holschbach et al., Eur. J. Med. Chem. 41 (2006), 7-15).

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

Todas las reacciones usadas en las síntesis anteriores de los compuestos de la fórmula I se conocen per se por el experto en la materia y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I, así como cualquier compuesto intermedio, pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida e intermedios empleados en las síntesis 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 curso indeseado de una reacción o reacciones adversas durante la síntesis de un compuesto, en general puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos de nuevo en una 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 benciloicarbonilo que se puede eliminar por hidrogenación catalítica o un grupo fluoren-9-ilmtoxicarbonilo que se

puede eliminar por tratamiento con piperidina, y grupos protectores de grupos ácido carboxílico que se pueden proteger como grupos éster, como ésteres terc-butílicos que se pueden desproteger por tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencílicos que se pueden desproteger por hidrogenación catalítica. Como ejemplo de un grupo precursor, se puede mencionar el grupo nitro que se puede convertir a un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Dichas estrategias sintéticas, y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico, se conocen por el experto.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, IIa, III, IV, V, VI, VIII, X, XI, XII, XIII, XIV y XV, donde A, X, X^a, R¹, R², R³, R⁴, R', Alk, FG¹, FG², L¹, L² y L⁴ son como se han definido anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios. La invención también incluye todas las formas tautoméricas de los intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones y realizaciones especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I también se aplican asimismo a los intermedios y compuestos de partida. Un objeto 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 objeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos de cualquiera de ellos.

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

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

La dosificación de un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable y/o solvato del mismo a administrar depende del caso específico y, como es habitual, tiene que adaptarse por el médico de acuerdo con las reglas y procedimientos habituales a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por ejemplo, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar, del sexo, la edad, el peso y la capacidad de respuesta individual del paciente humano o animal, de la eficacia y duración de la acción del compuesto utilizado, de si el tratamiento es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos además de un compuesto de la fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente

0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos mg por kg de peso corporal), por ejemplo, es apropiada para la administración a un adulto que pesa 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria 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.

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

En general, los compuestos preparados se caracterizaron por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por caracterización por HPLC analítica/MS combinadas (LC/MS) y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). En la caracterización de RMN, se dan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, dt = triplete doble, c = cuadruplete, m = multiplete; a = ancho) de las señales. En la caracterización de MS, en general se da el número másico (m/z) del pico del ion molecular M, por ejemplo, M^+ , o de un ion relacionado tal como el ion M+1, por ejemplo $[M+1]^+$, es decir, el ion 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

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

Método LC2

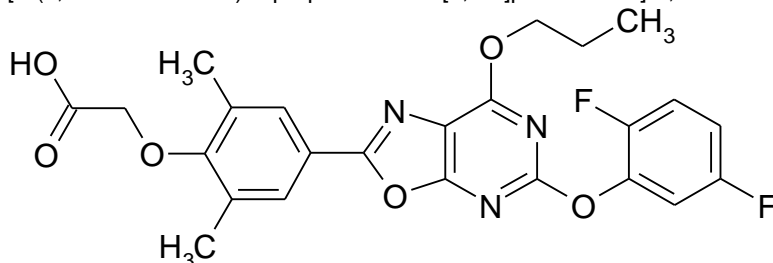
Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; caudal: 0,9 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,035%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 1,1 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,6 min; método de ionización MS: ESI⁺

Método LC3

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

Ejemplo 1

Ácido {4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético



(a) Éster dietílico del ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-malónico

Se disolvieron 116,8 g de hidrocloreto de éster dietílico del ácido aminomalónico en 700 ml de diclorometano y se añadieron 231 ml de trietilamina con refrigeración en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota una solución de 109,6 g de cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetil-benzoiló en 400 ml de diclorometano. Después de 2 h a 0°C, se añadieron lentamente 200 ml de agua. Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 2 M y posteriormente con agua, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trató con metil terc-butil éter y después el precipitado resultante se aisló por filtración para dar 178,7 g del compuesto del título.

(b) 4,6-Dihidroxi-5-(4-metoxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-pirimidin-2-tiolato sódico

Se añadieron 1,5 equivalentes de metóxido sódico (solución al 30% en metanol) a 20,6 g de tiourea en 900 ml de etanol absoluto. Se añadieron en pequeñas porciones 91 g de éster dietílico del ácido 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-malónico y después la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó con 100 ml de etanol y 100 ml de éter dietílico y se secó al vacío. Se obtuvieron 78,2 g del compuesto del título en bruto.

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

Se enfriaron 19,1 g de 4,6-dihidroxi-5-(4-metoxi-3,5-dimetil-benzoilamino)-pirimidin-2-tiolato sódico en 190 ml de agua y 80 ml de N-metilpirrolidin-2-ona a 0°C. Con refrigeración, se añadieron 5,9 g de hidróxido sódico y la mezcla después se agitó a 0°C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 3,7 ml de yodometano en 4,3 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Después de finalizar la reacción (2 h), la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se aisló por succión, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 10,1 g del compuesto del título.

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

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

Se calentaron 10,1 g de N-(4,6-dihidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida en 55 ml de oxiclورو de fósforo a 60°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, el sólido resultante se recogió por filtración con succión y se lavó con metil terc-butyl éter. Después, el sólido se disolvió en una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvieron 5,9 g del compuesto del título.

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

(e) 2-(4-Metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina

Se disolvieron 5,9 g de 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol en 150 ml de N,N-dimetilformamida, y 7,7 g de carbonato potásico y después se añadieron 2,7 g de 1-bromo-propano. La solución se agitó a 60°C durante 5 h y luego, después de un periodo de refrigeración, se vertió en 150 ml de agua. El precipitado se filtró con succión. La mezcla de regioisómeros obtenida se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de sílice de 50 g Isolute, heptano/acetato de etilo 9/1). Además de 1,4 g de 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-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]⁺), se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título.

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

(f) 2,6-Dimetil-4-(5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenol

A una solución de 2,5 g de 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metilsulfanil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 50 ml de diclorometano se le añadieron lentamente 0,70 ml de tribromuro de boro a -20°C. Después de 1 h a -20°C y 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título.

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

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

A una solución 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 le añadieron 3,20 g de carbonato potásico, seguido de 0,93 ml de bromoacetato de terc-butilo. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h a 60°C, después se dejó enfriar y se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se secó al 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]⁺

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

Se disolvieron 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 en 5 ml de diclorometano. Después, se añadieron 268 mg de ácido 3-cloroperbenzoico a 0°C y la mezcla posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se trató con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y después las capas se separaron, después de lo cual la capa orgánica se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 268 mg del compuesto del título.

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

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

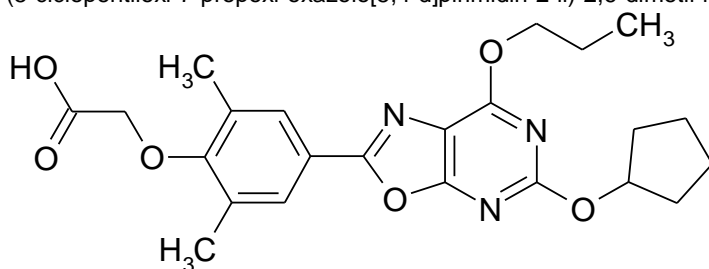
5 A una solución de 100 mg de éster terc-butílico del ácido [4-(5-metanosulfonyl-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida se le añadieron 62 mg de carbonato potásico y 32 mg de 2,5-difluoro-fenol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla se vertió en agua, se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. Después de la
10 filtración, el disolvente se retiró por destilación al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 69 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,47 min; m/z = 542,20 [M+H]⁺

(j) Ácido {4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

15 Se disolvieron 69 mg de éster terc-butílico del ácido {4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético 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 se liofilizó. Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título.
20 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,35 min; m/z = 486,33 [M+H]⁺

Ejemplo 2

Ácido [4-(5-ciclopentiloxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético



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

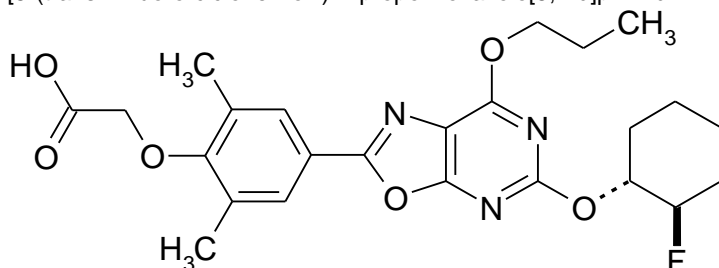
Una solución de 98 mg de éster terc-butílico del ácido [4-(5-metanosulfonyl-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético, 19 mg de ciclopentanol y 69 mg de (terc-butylimino)tris(pirrolidino)fosforano se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h y posteriormente se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, se secaron y se evaporaron. Después de la purificación por HPLC preparativa, se obtuvieron 27 mg del compuesto del título.
30 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,56 min; m/z = 498,25 [M+H]⁺

(b) Ácido [4-(5-ciclopentiloxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético

35 Se disolvieron 25 mg de éster terc-butílico del ácido [4-(5-ciclopentiloxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético en 2 ml de diclorometano y se trataron con 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título.
40 LC/MS (método LC1): T.r. = 1,31 min; m/z = 442,1 [M+H]⁺

Ejemplo 3

45 Ácido {4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético



(a) Éster terc-butílico del ácido {4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

Se añadieron 26 mg de trans-2-fluoro-ciclohexanol en una atmósfera de argón a 0°C a una suspensión de 10 mg de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 15 min, se añadió lentamente una solución de 100 mg de éster terc-butílico del ácido [4-(5-metanosulfonil-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 101 mg del compuesto del título. LC/MS (método LC1): T.r. = 1,49 min; m/z = 530,26 [M+H]⁺ y 552,26 [M+Na]⁺

10 (b) Ácido {4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

Se disolvieron 98 mg de éster terc-butílico del ácido {4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético 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 se liofilizó. Se obtuvieron 96 mg del compuesto del título. LC/MS (método LC1): T.r. = 1,35 min; m/z = 474,20 [M+H]⁺

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

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
4	ácido {4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	468,4	1,38
5	ácido {4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	482,26	1,36
6	ácido {4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	482,37	1,30
7	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	451,34	1,22
8	ácido {4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	486,32	1,35
9	ácido {2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi}-acético	LC1	450,32	1,35
10	ácido {4-[5-(3-cloro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	483,86	1,30
11	ácido {4-(5-ciclohexilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	470,44	1,38
12	ácido {4-(5-isobutoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	430,29	1,42
13	ácido {4-(5-ciclobutilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	442,30	1,43
14	ácido {4-(5-ciclobutoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	428,27	1,40
15	ácido {4-(5,7-dipropoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	416,28	1,38
16	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	470,25	1,35
17	ácido {4-(5-etoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	402,26	1,34
18	ácido {4-(5-ciclopentilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC1	456,30	1,46
19	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	458,28	1,31

ES 2 453 956 T3

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
20	ácido [4-(5-sec-butoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC1	430,29	1,40
21	ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-1-metil-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético	LC1	484,28	1,37
22	ácido [2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-butoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético	LC1	444,32	1,44
23	ácido [4-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC1	442,31	1,41
24	ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético	LC1	470,25	1,38
25	ácido [4-[7-etoxi-5-(3-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	454,15	1,35
26	ácido [4-[7-etoxi-5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	454,16	1,34
27	ácido [4-[5-(isotiazol-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC2	457,11	1,31
28	ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-([1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético	LC2	458,09	1,34
29	ácido [2,6-dimetil-4-(7-propoxi-5-(3-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC2	464,17	1,41
30	ácido [2,6-dimetil-4-(7-propoxi-5-(2-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC2	464,17	1,41
31	ácido [2,6-dimetil-4-(7-propoxi-5-(4-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético	LC3	464,17	4,98
32	ácido [2,6-dimetil-4-[5-(6-metilpiridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético	LC3	465,16	4,2
33	ácido [2,6-dimetil-4-[5-(5-metilpiridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético	LC2	465,19	1,28
34	ácido [4-[5-(3-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	468,15	1,39
35	ácido [4-[5-(4-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC2	468,16	1,38
36	ácido [4-[7-etoxi-5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	468,17	1,38
37	ácido [4-[5-(5-fluoropiridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	469,14	1,31
38	ácido [4-[5-(3-clorofenoxi)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	470,13	1,39
39	ácido [4-[5-(2,5-difluorofenoxi)-7-etoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	472,14	1,35
40	ácido [4-[5-(3-etilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	478,19	1,44
41	ácido [4-[5-(3-metoxifenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC1	480,2	1,24
42	ácido [4-[5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	482,15	1,42
43	ácido [4-[5-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	482,18	1,41
44	ácido [4-[5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC1	482,2	1,41
45	ácido [4-[5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC1	482,2	1,41
46	ácido [4-[5-(4-clorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC2	484,14	1,42
47	ácido [4-[5-(2-clorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC1	484,17	1,4
48	ácido [4-[5-(5-cloropiridin-3-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético	LC2	485,11	1,36
49	ácido [4-[5-(2,3-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi]-acético	LC2	486,14	1,39

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	T.r. [min]
50	ácido {4-[5-(3,5-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	486,15	1,4
51	ácido {4-[5-(3,4-difluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	486,16	1,39
52	ácido {4-[5-(indan-4-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	490,2	1,45
53	ácido {4-[5-(indan-5-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC1	490,26	1,45
54	ácido {4-[5-(3-cloro-2-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	498,13	1,45
55	ácido {4-[5-(3-cloro-4-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	498,15	1,46
56	ácido {4-[5-(5-cloro-2-metilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	498,16	1,45
57	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(naftalen-2-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	500,18	1,43
58	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(quinolin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	501,19	1,35
59	ácido {4-[5-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	502,11	1,42
60	ácido {4-[5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	502,12	1,44
61	ácido {4-[5-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	502,13	1,41
62	ácido {4-[5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	502,13	1,42
63	ácido {4-[5-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	502,14	1,42
64	ácido {4-[5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	502,14	1,43
65	ácido {4-[5-(2-cloro-5-fluorofenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	502,14	1,41
66	ácido {4-[5-(benzotiazol-6-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	507,12	1,33
67	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3-trifluorometilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	518,18	1,42
68	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(4-trifluorometilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	518,18	1,42
69	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(2-trifluorometilfenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC1	518,22	1,4
70	ácido {2,6-dimetil-4-[5-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	521,15	1,37
71	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(2-trifluorometoxifenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	534,16	1,41
72	ácido {4-[5-(2-fluoro-3-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	536,13	1,42
73	ácido {4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	536,14	1,42
74	ácido {4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	536,15	1,42
75	ácido {4-[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	536,16	1,44
76	ácido {2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3-trifluorometilsulfanil-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético	LC2	550,11	1,46
77	ácido {4-[5-(2-cloro-5-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético	LC2	552,11	1,44
78	ácido {4-[5-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	552,11	1,45
79	ácido {4-[5-(2-cloro-3-trifluorometilfenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-acético	LC2	552,11	1,43

Determinación de la actividad farmacológica

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

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

(a) Generación de la línea celular

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

Un día antes de la transfección, se sembraron 200 000 células Flp-In-CHO en medio F12 de Ham (Invitrogen, nº de cat. 31765) suplementado con suero bovino fetal al 10% (FCS; Perbio Science, nº de cat. SH30068.03) en una placa de 6 pocillos y se incubaron a 37°C / 5% de CO₂ durante una noche. Usando el reactivo de transfección FuGENE® 6 (Roche, nº de cat. 11988387001), las células se cotransfectaron con el plásmido de expresión de Flp recombinasa pOG44 y un plásmido modificado que contenía además el gen de edg-1 (nº de acceso NM_001400) denominado pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 con una relación 9:1. Para obtener el plásmido pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST modificado, el plásmido de Invitrogen pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen, nº de cat. V6520-20) se adaptó al sistema de clonación Gateway® (Invitrogen) por inserción de un casete Gateway que contenía sitios de recombinación attR que flanqueaban un gen ccdB y un gen de resistencia a cloranfenicol (sistema de conversión Gateway, Invitrogen, nº de cat. 11828-029). Además se añadió un epítipo marcador FLAG antes del sitio de recombinación att 5' para permitir la expresión recombinante de proteínas marcadas con FLAG en el extremo N.

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

(b) Preparación de membrana

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

concentración de proteína de la preparación de membrana se determinó en una muestra por medio de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, nº de cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo de GTP- γ -S

5 La preparación de membrana con Edg-1 obtenida en (b) se empleó en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) disponible en el mercado para la unión a receptor acoplado a proteína G de Amersham Biosciences/GE Healthcare (código RPNQ0210), en el que la unión inducida por ligando de GTP- γ -S radiomarcado con ^{35}S a la membrana que contiene el receptor, que está unida a perlas de centelleo, estimula la emisión de luz y permite la
10 cuantificación de la actividad in vitro del compuesto agonista de Edg-1. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos sustancialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Antes de empezar los experimentos, se suspendieron perlas de centelleo en un tampón de reconstitución consistente en Tris-HCl (pH 7,4) suplementado con 0,1% (p/v) de azida sódica y posteriormente se diluyeron en hielo con tampón de ensayo (que consiste en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM (como anteriormente), ditiotreitól (DTT) 1 mM, ajustado a pH 7,4) hasta una
15 concentración final de perlas de 30 mg/ ml.

Los pocillos se cargaron con 10 μl del tampón de ensayo especificado, 10 μl de una solución de guanosina difosfato (GDP) 100 μM , y 10 μl de una solución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido dando como resultado una concentración final del compuesto de ensayo de 10 μM . Para los controles altos, se añadieron 10 μl de una solución de esfingosina-1-fosfato (S1P; Sigma, nº de cat. S-9666), dando como resultado una concentración final de S1P de 10 μM , y para los controles bajos se añadieron 10 μl de tampón de ensayo en pocillos respectivos en lugar de la solución del compuesto de ensayo. Todos los pocillos contenían cantidades equivalentes de dimetilsulfóxido. Después, se añadieron a cada pocillo 10 μl de una solución de [^{35}S]GTP- γ -S (4 nM) y la preparación de membrana de Edg-1 obtenida en (b) (15 μg de proteína de membrana en 100 μl de tampón de ensayo). Después de la incubación de las placas a temperatura ambiente durante 5 min, se añadieron 50 μl de la suspensión especificada de perlas de centelleo (30 mg/ ml). Después de un periodo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, las placas se centrifugaron durante 10 min a 500 x g. La cuantificación de la unión de [^{35}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 μM ; considerado activación de 100%). En la Tabla 2 se indican las activaciones observadas con compuestos ejemplares a 10 μM .

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

Ejemplo	% de Activación
1	100
2	90
3	65
4	76
5	91
6	73
7	87
8	84
9	84
10	86
11	76
12	97
13	99
14	88
15	98
16	107
17	70
18	83
19	84
20	80
21	81
22	92
23	98
24	85
25	84

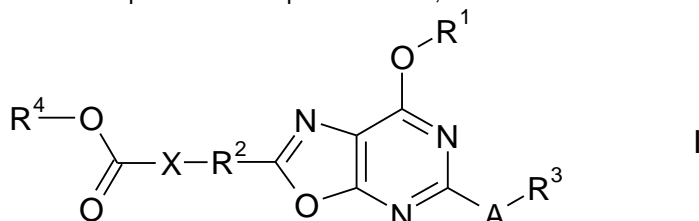
ES 2 453 956 T3

Ejemplo	% de Activación
26	127
27	109
28	83
29	75
30	97
31	72
32	114
33	110
34	48
35	79
36	116
37	117
38	55
39	121
40	95
41	73
42	66
43	60
44	43
45	67
46	59
47	86
48	115
49	103
50	86
51	49
52	54
53	55
54	107
55	66
56	78
57	58
58	75
59	72
60	59
61	97
62	56
63	67
64	65
65	105
66	102
67	82
68	69
69	67
70	89
71	62
72	48
73	59
74	61
75	48
76	81
77	77
78	72
79	82

Por los datos de medición, es evidente que los compuestos son muy adecuados para la curación de heridas y, en particular, para tratar trastornos de la curación heridas en pacientes diabéticos.

REIVINDICACIONES

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



en el que

A se elige entre NH, O y S;

X se elige entre alcanodiilo (C_1-C_6), alquenodiilo (C_2-C_6), alquinodiilo (C_2-C_6), cicloalcanodiilo (C_3-C_7) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor e hidroxilo, donde el átomo de oxígeno del grupo alcanodiil (C_1-C_6)-oxi está unido al grupo R^2 ;

R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , donde t se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R^2 se elige entre fenileno y un resto divalente de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros a 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y donde el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;

R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u-} y Het- C_vH_{2v-} , donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6)- si a es S;

R^4 se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_zH_{2z-} , donde z se elige entre 0, 1 y 2;

R^{21} se elige entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_wH_{2w-} y oxi, donde w se elige entre 0, 1 y 2;

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

R^{31} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_{m-}$, amino, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, alquilcarbonilamino (C_1-C_4), alquilsulfonilamino (C_1-C_4), nitro, ciano, alquilcarbonilo (C_1-C_4), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_4) y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo;

Het es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

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

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

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

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

3. Compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X se elige entre alcanodiilo (C_1-C_6), alquenodiilo (C_2-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi.

4. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t-} y Het- C_tH_{2t-} , donde t se elige entre 0, 1 y 2.

5. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 se elige entre fenileno y piridinadiílo, donde el fenileno y el piridinadiílo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes.

6. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} - y Het- C_vH_{2v} -, donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6) si a es S;
Het es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4).

7. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A se elige entre O y S;
X se elige entre alcanodiílo (C_1-C_6), alquenodiílo (C_2-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi;
 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_tH_{2t} - y Het- C_tH_{2t} -, donde t se elige entre 0, 1 y 2;
 R^2 se elige entre fenileno y piridinadiílo, donde el fenileno y el piridinadiílo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;
 R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} - y Het- C_vH_{2v} -, donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6) si a es S;
Het es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 heteroátomo del anillo elegido entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, donde el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4).

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

9. Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A es O;
X se elige entre alcanodiílo (C_1-C_6) y alcanodiil (C_1-C_6)-oxi;
 R^1 se elige entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquil (C_3-C_6)- C_tH_{2t} -, donde t se elige entre 0 y 1;
 R^2 es fenileno que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{22} iguales o diferentes;
 R^3 se elige entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} - y Het- C_vH_{2v} -, donde u y v se eligen entre 1 y 2, o R^3 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre N, O y S, donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, con la condición de que R^3 no pueda ser alquilo (C_1-C_6) si a es S;
 R^4 se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);
 R^{22} se elige entre halógeno, hidroxil, alquil (C_1-C_4)- y alquiloxi (C_1-C_4);
 R^{31} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxil y alquiloxi (C_1-C_4);

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

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

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

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

ácido [4-[5-(2,5-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5-ciclopentiloxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

15 ácido [4-[5-(trans-2-fluoro-ciclohexiloxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-[5-(5-fluoro-2-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-[5-(3-fluoro-4-metil-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,

20 ácido [4-[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [2,6-dimetil-4-(5-fenoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-fenoxi]-acético,

ácido [4-[5-(3-cloro-fenoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5-ciclohexilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5-isobutoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

25 ácido [4-(5-ciclobutilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5-ciclobutoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5,7-dipropoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5-etoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

30 ácido [4-(5-ciclopentilmetoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,

ácido [4-(5-sec-butoxi-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético,

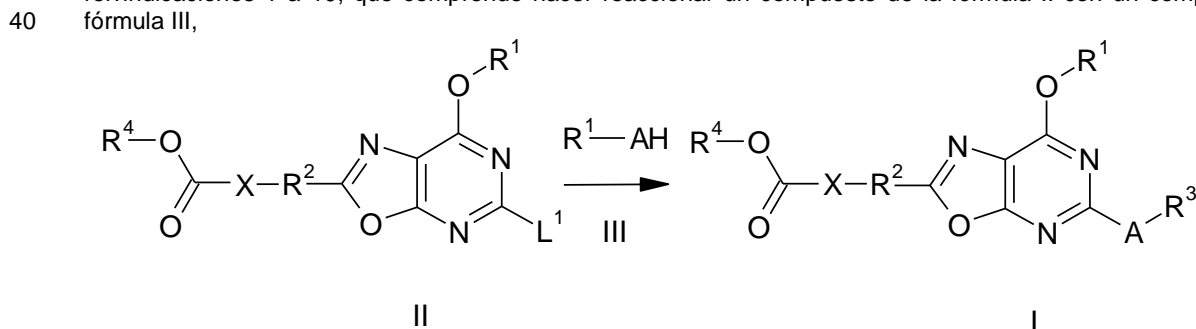
ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(3,3,3-trifluoro-1-metil-propoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,

ácido [2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-butoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético,

35 ácido [4-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-7-propoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-acético, y

ácido [2,6-dimetil-4-[7-propoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenoxi]-acético.

11. Proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



en la que los grupos A, X, R¹, R², R³ y R⁴ en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente los grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo L¹ es un átomo de halógeno o un grupo de la fórmula -S(O)-Alk o -S(O)₂-Alk en las que Alk es alquilo (C₁-C₄).

12. Composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para su uso como una sustancia farmacéutica.

14. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el tratamiento de trastornos de la curación de heridas.
- 5 15. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la curación de heridas.
- 10 16. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la curación de heridas en diabéticos.
- 15 17. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el tratamiento del síndrome del pie diabético.