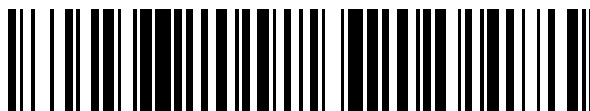


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 712**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11700529 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2523963**

54 Título: **Derivados de oxazolopirimidina 2,5-sustituídos en calidad de agonistas de EDG-1**

30 Prioridad:

14.01.2010 EP 10305044

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

11.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 712 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazolopirimidina 2,5-sustituidos en calidad de agonistas de EDG-1

5 La presente invención se refiere a derivados de oxazolopirimidina 2,5-sustituidos y a sus sales fisiológicamente aceptables.

El documento WO 2010/006704 da a conocer moduladores del receptor de EDG-1 específicos.

10 Jonson et al. (American Chemical Journal, tomo 34, 1905, página 202) da a conocer la preparación de 5-etilmercapto-2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

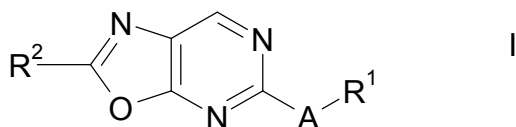
Boarland et al. (Journal of the Chemical Society, 1952, páginas 4942-4945) da a conocer la preparación de 5-metilmercapto-2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidina.

15 Se han descrito anteriormente compuestos de estructura similar en la técnica anterior (véase el documento WO 2009/154775), que son adecuados para tratar la esclerosis múltiple. El modo de acción de estos compuestos consiste en provocar una desensibilización de la ruta de señalización de EDG-1 activando el receptor de EDG-1 (denominado superagonismo), que es equivalente entonces 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 se bloquea permanentemente, como consecuencia de esto, estas células no pueden seguir más de forma quimitáctica el gradiente de S1P entre la sangre y el fluido linfático. Esto significa que los linfocitos afectados no pueden dejar más el tejido linfático secundario (un aumento del retorno linfocítico dirigido) y el número de linfocitos libremente circulantes en el plasma se reduce significativamente. Esta deficiencia de linfocitos en el plasma (linfopenia) lleva casi a la inmunodepresión que es obligatoriamente requerida para el mecanismo de acción de los moduladores del receptor EDG-1 descritos en el documento WO 2009/154775.

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

Además, es deseable lograr una activación reproducible de la ruta de señalización del receptor de EDG-1 que como consecuencia produce, en términos farmacológicos, una activación persistente de la ruta de señalización de EDG-1.

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



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

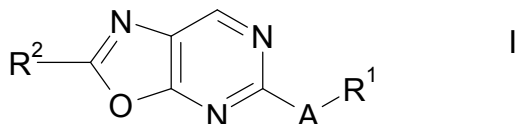
45 Comparado con las personas sanas, los pacientes con diabetes presentan una cicatrización lenta y una mayor tasa de infección, especialmente en el caso de una hiperglucemia crónica, causada por ejemplo por una baja regulación del azúcar en la sangre. Las causas son los trastornos de la circulación, especialmente en el área de los vasos pequeños, lo que conduce a un suministro difícil del oxígeno y de los nutrientes del tejido. Además, la división celular y la tasa de migración celular de los queratinocitos, fibroblastos y de las células endoteliales dérmicas se reduce. Incluso, se restringe la actividad de diversas células defensivas (granulocitos) con menor fagocitosis (absorción y destrucción de bacterias). La función de los anticuerpos (inmunoglobulinas) frente a las bacterias también se restringe en el caso de presentar altos valores de azúcar en sangre. De acuerdo con esto, hay que tener un especial cuidado con las heridas e infecciones en los pacientes con diabetes.

50 El receptor Edg-1 es un miembro de la familia de receptores de genes de diferenciación endotelial (Edg) de los ocho GPCR (receptores acoplados a proteínas G) de clase A identificados actualmente. Esta familia puede dividirse en subfamilias de receptores activados por esfingosina-1-fosfato (S1P) (cinco miembros) y receptores activados por ácido lisofosfatídico (LPA; tres miembros). El ligando endógeno S1P es un lisofosfolípido pluripotente que actúa

60

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 también se ha descrito a S1P como un mensajero intracelular, numerosas respuestas celulares de S1P están mediadas por la activación de los receptores de Edg. S1P se genera por la familia de enzimas de esfingosina cinasas (SPHK) y es degradada por diferentes fosfatasas o liasas.

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



en el que

A se elige entre NH, O y S;

R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R¹ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado de 3 miembros a 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes;

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

R¹¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxil, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-aminil, di(alquil (C₁-C₄))aminil, (alquil (C₁-C₄)-carbonil)aminil, alquil (C₁-C₄)-sulfonilaminil, nitro, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonil, aminosulfonil, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonil y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonil;

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

R²² se elige entre halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxil, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonil, alquil (C₁-C₄)-oxicarbonil, aminocarbonil, aminosulfonil, R²³ y R²³-O-;

R²³ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno de los átomos de azufre puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;

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

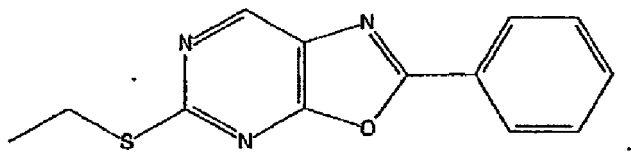
Het es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S y que se une a través de un átomo de carbono del anillo, en el que el resto de un heterociclo está opcionalmente sustituido con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

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

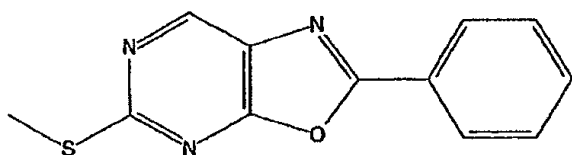
donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

en el que todos los grupos alquilo, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_wH_{2w}-, alqueno y alquino, independientemente entre sí e independientemente de otros sustituyentes, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes de flúor;

estando excluidos los compuestos 5-etilmercapto-2-fenil-oxazolo[5,4- α]pirimidina y 5-etilmercapto-2-fenil-oxazolo[5,4- α]pirimidina;
estando excluidos los siguientes compuestos:



5



10 Elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos como R^{22} o R^{11} , números como m, u y v, que pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

15 Los grupos alquilo, alqueno y alquino pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alquilo (= grupos alquilo, grupos alquilo-O-), grupos alquilo-carbonylo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Pueden estar presentes dobles enlaces y triples enlaces en grupos alqueno y grupos alquino en cualquier posición. En una realización de la invención, los grupos alqueno contienen un doble enlace y los grupos alquino contienen un triple enlace. En una realización de la invención, un grupo alqueno o un grupo alquino contiene al menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace ni de un triple enlace. Ejemplos de alqueno y alquino son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, grupos alqueno y grupos alquino sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y adecuado para el propósito deseado tal como uso en forma de una sustancia farmacológica. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado tal como uso como una sustancia farmacéutica, se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

35 Según sea aplicable, las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican por analogía a grupos alquilo divalentes tales como los grupos C_uH_{2u} , C_vH_{2v} y C_wH_{2w} , que así de la misma forma pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo divalentes son $-CH_2-$ (= metileno), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$. Si un número en un grupo divalente tal como el número u en el grupo C_uH_{2u} , por ejemplo, es 0 (= cero), los dos grupos que están unidos al grupo contemplado, tales como C_uH_{2u} , están conectados directamente entre sí a través de un enlace sencillo.

45 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. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Independientemente entre sí e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos cicloalquilo 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 sustituidos con alquilo 4-metilciclohexilo, 4-terc-

butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden representar grupos tales como cicloalquilo (C₃-C₇), por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo.

5 Independientemente entre sí e independientemente de otros sustituyentes, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alquenoilo, grupos alquinoilo y grupos cicloalquilo 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 10 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. Ejemplos de dichos grupos sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, heptafluoroisopropilo, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 15 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Son ejemplos de grupos alquilo en los que el resto alquilo está sustituido con flúor, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes flúor y sustituyentes alquilo (C₁-C₄), que independientemente de cualquier otro sustituyente están presentes opcionalmente sobre grupos cicloalquilo 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 20 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 25 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes que pueden situarse en cualquier posición. En una realización de la invención, el número total de sustituyentes nitro en un compuesto de la fórmula I no es mayor que dos. Los heterociclos de nitrógeno aromáticos que en el sistema de anillos parental llevan un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros, tales como un anillo pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos en 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 (C₁-C₄), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos 30 aromáticos llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄). Cuando se establece con respecto a átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, dichos átomos de nitrógeno del anillo llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o no llevan un átomo de hidrógeno o sustituyente. Los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno como está presente en pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualquier átomos de nitrógeno adicional del anillo además de átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo 40 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, tales 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 R², también puede llevar un sustituyente oxi -O⁻ y está presente como un N-óxido, y dichos átomos de nitrógeno del anillo también pueden estar presentes como sal cuaternaria, por ejemplo como una sal de N-alquilo (C₁-C₄), tal como una sal de N- 45 metilo, en la que en una realización de la invención el contra-anión en dicha sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable que se deriva de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En 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 50 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.

En restos de heterociclos aromáticos que representan R¹ o R², que pueden designarse como grupos heteroarilo, así como en todos los otros anillos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I incluyendo el grupo Het y grupos 60 heterocíclicos no aromáticos que representan R¹, los heteroátomos del anillo son elegidos generalmente entre N, O y S, en el que N incluye átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como átomos de nitrógeno del anillo que no llevan 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 65 como una sustancia farmacéutica. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden

5 estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo, en otra realización dos heteroátomos del anillo elegidos entre oxígeno y azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo. Los anillos saturados no contienen un doble enlace dentro del anillo. Los sistemas de anillos insaturados pueden ser aromáticos o estar parcialmente insaturados, incluyendo parcialmente aromáticos, en cuyo último caso un anillo de un sistema de anillos bicíclicos es aromático y el sistema de anillos está unido a través de un átomo del anillo no aromático. Dependiendo del grupo respectivo, los anillos insaturados pueden contener uno, dos, tres, cuatro o cinco dobles enlaces dentro del anillo. Los grupos aromáticos contienen un sistema cíclico de seis o diez electrones pi deslocalizados en el anillo. Dependiendo del grupo respectivo, anillos heterocíclicos insaturados, aromáticos y no aromáticos, incluyendo Het y grupos no aromáticos que representan R¹, pueden tener 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización de la invención, los anillos heterocíclicos aromáticos son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, donde los anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros están compuestos por dos anillos de 5 miembros condensados, un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que están condensados entre sí, y dos anillos de 6 miembros condensados, respectivamente. En los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos, uno o los dos anillos pueden contener miembros hetero en el anillo, y uno o los dos anillos pueden ser aromáticos. En general, los sistemas de anillos bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático se denominan aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo aromático, y no aromáticos cuando se unen a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. A menos que se indique otra cosa, los grupos heterocíclicos, incluyendo grupos heterocíclicos aromáticos, pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo y, en el caso de heterociclos de nitrógeno, a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. En una realización de la invención, un grupo heterocíclico aromático en un compuesto de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico aromático, se une a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización por un átomo de nitrógeno del anillo. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención el número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos del anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1, donde los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos pueden estar, independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2, o con 1, sustituyentes, que se indican en la definición del grupo respectivo. Los sustituyentes en grupos heterocíclicos pueden situarse en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo el sustituyente puede situarse en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

40 Son ejemplos de cuerpos base de heterociclos, 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-metilendioxiobenceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, tieno[3,2-c]piridina, cromeno, isocromeno, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzotiazina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofeno, [1,8]naftiridina y otras naftiridinas, pteridina, y los heterociclos saturados y parcialmente saturados respectivos en los que uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o todos los dobles enlaces dentro del sistema de anillos, incluyendo dobles enlaces en un anillo aromático se reemplazan por enlaces sencillos, tales como azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dihidropiridina, piperidina, tetrahidropirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano, cromano, isocromano, [1,4]benzodioxano (= 1,2-etilendioxiobenceno), 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, por ejemplo.

50 Son ejemplos de restos de heterociclos aromáticos, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, tiofenilo (= tienilo) incluyendo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, piridinilo (= piridilo) incluyendo piridin-2-ilo (= 2-piridilo), piridin-3-ilo (= 3-piridilo) y piridin-4-ilo (= 4-piridilo), imidazolilo incluyendo, por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo y 1H-imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo incluyendo 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo y 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, tetrazolilo incluyendo 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo) incluyendo quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la definición del grupo respectivo. Son ejemplos de restos de heterociclos saturados y parcialmente insaturados, que pueden aparecer en los compuestos de la fórmula I, azetidino, pirrolidino incluyendo

5 pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidino incluyendo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, azepanilo, azocanilo, azecanilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo incluyendo 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, octahidro-1H-isoindolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, piperazinilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, oxazolidinilo, [1,3]oxazinanilo, [1,3]oxazepanilo, morfolinilo incluyendo morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepanilo, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazinilo, [1,3]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolidinilo, [1,2,4]-tiadiazolidinilo, [1,2,4]triazolidinilo, [1,3,4]oxadiazolidinilo, [1,3,4]tiadiazolidinilo, [1,3,4]triazolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotienilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidropirrolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisotiazolilo, 4,5-dihidroisotiazolilo, 2,5-dihidroisotiazolilo, 2,3-dihidropirazolilo, 4,5-dihidropirazolilo, 2,5-dihidropirazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, 2,5-dihidroimidazolilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirazinilo, tetrahidro[1,3,5]triazinilo, [1,3]ditanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,3]dioxolanilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidrotienilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo incluyendo 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptilo incluyendo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-ilo, que se unen todos por cualquier átomo de carbono del anillo adecuado o átomo de nitrógeno del anillo y se sustituyen opcionalmente como se indica en la definición del grupo respectivo.

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

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

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

En caso de que los compuestos de la fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sal, la invención también incluye sus sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, tal como un grupo 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 incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como sales de tetraalquilamonio, o sales de adición de ácidos con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los

compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo que puede protonarse tal como un grupo amino o un heterociclo de nitrógeno, pueden estar presentes en dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen hidrogenocloruro, hidrogenobromuro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y otros ácidos conocidos por la persona especialista en la técnica. Si un compuesto de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, el compuesto también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas (= betainas, zwitteriones). Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos convencionales que se conocen por el especialista en la técnica, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de fórmula I con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o diluyente, o por intercambio aniónico de otra sal. La invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica del ácido o base que forma la sal, no son directamente adecuadas para el uso en composiciones farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

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

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

En una realización de la invención, R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆), en otra realización R¹ es alquilo (C₁-C₆), en otra realización R¹ es alquilo (C₂-C₅), y en otra realización R¹ es alquilo (C₁-C₄), a condición de que R¹ no pueda ser un grupo alquilo si A es S. En otra realización, R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, en otra realización entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} y Het-C_vH_{2v-}, en otra realización R¹ es cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-}, y en otra realización R¹ es Het-C_vH_{2v-}, en el que en esta realización u y v independientemente entre sí se eligen entre 1 y 2. En una realización u es 1, en otra realización u es 2. En una realización v es 1, en otra realización v es 2. En una realización, el grupo cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u-} que representa R¹ se elige entre ciclopropil-C_uH_{2u-}, ciclobutil-C_uH_{2u-} y ciclopentil-C_uH_{2u-}.

En una realización, R¹ 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, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes, y en otra realización R¹ es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes. En una realización, el número de heteroátomos del anillo en el anillo que representa R¹ es 0, 1, 2 o 3, en otra realización es 0, 1 o 2, en otra realización es 0 o 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. El resto del anillo que representa R¹ puede ser por lo tanto carbocíclico o heterocíclico. En una realización, los heteroátomos del anillo en R¹ 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, en el que los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de 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 puede no llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) como ocurre en heterociclos aromáticos tales como imidazol o piridina, por ejemplo. En un resto de un heterociclo que representa R¹ que comprende uno o más átomos de azufre del anillo, en una realización uno de los átomos de azufre no está oxidado o lleva uno o dos grupos oxo, y cualquier otro átomo de azufre del anillo no está oxidado. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R¹ puede unirse al grupo A por cualquier átomo de carbono del anillo adecuado o átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, se une a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización se une a través de un átomo de carbono del anillo o, en el caso de que A sea NH, por un átomo de nitrógeno del anillo, y en otra realización se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. El resto de un anillo monocíclico o bicíclico que representa R¹ puede estar insaturado y en este caso contiene 1, 2, 3, 4 o 5, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, dobles enlaces dentro del anillo y puede ser, en cualquiera de dichos uno o dos anillos, aromático o no aromático, o puede estar saturado y en este último caso no contiene dobles enlaces dentro del anillo. En una realización, el resto del anillo que representa R¹ es saturado o aromático, en otra realización es saturado, y en otra realización es aromático. En una realización, el resto del anillo de 3 miembros o 4 miembros que representa R¹ está saturado. Si R¹ comprende átomos de nitrógeno del anillo que pueden llevar un átomo de

hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄), uno de estos átomos de nitrógeno o dos de estos átomos de nitrógeno del anillo pueden estar presentes. En una realización, el número de sustituyentes opcionales R¹¹ sobre átomos de carbono del anillo que representa R¹ es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en otra realización 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1.

5 El anillo que puede representar R¹ puede tener 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una realización, R¹ tiene 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 R¹ no comprende ningún heteroátomos de anillo. En una realización, R¹ es monocíclico, en otra realización bicíclico. En una realización, un grupo bicíclico que representa R¹ es al menos de 7 miembros. Entre otros, el resto de un anillo que representa R¹ puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un resto de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático o un resto de un grupo heterocíclico saturado, que están todos opcionalmente sustituidos sobre átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo como se ha especificado con respecto a R¹. Siempre que puedan aplicarse, todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a dichos grupos se aplican de forma correspondiente a R¹. Otro ejemplo de grupos que pueden representar R¹, son grupos cicloalqueno tales como grupos cicloalqueno (C₅-C₇) que pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo y están opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a R¹. En una realización, los sustituyentes opcionales R¹¹ sobre un grupo cicloalqueno que representa R¹ 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. Son ejemplos de cicloalqueno ciclopentenilo incluyendo ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexenilo incluyendo ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo y cicloheptenilo incluyendo ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclopent-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Son ejemplos de restos de anillos, a partir de uno cualquiera o diversos de cuyo R¹ se elige en una realización de la invención, 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 azetidín-1-ilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo incluyendo morfolín-1-ilo, tiomorfolinilo, furanilo incluyendo furan-3-ilo, tiofenilo incluyendo tiofen-3-ilo, pirazolilo incluyendo pirazol-3-ilo, imidazolilo, tiazolilo incluyendo tiazol-2-ilo, piridinilo incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, piridazinilo incluyendo piridazin-3-ilo, en el que en todos ellos, si fuera aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), y en el que todos ellos están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes, y en el que en todos ellos, si fuera aplicable, un átomo de azufre del anillo puede no estar oxidado, es decir estar presente como un átomo de azufre, o lleva uno o dos grupos oxo, es decir está presente en la forma de un sulfóxido o una sulfona.

En una realización, R¹ se elige entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo, piridinilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización entre fenilo y un resto de un anillo monocíclico saturado de 5 miembros a 7 miembros, en el que en todas estas realizaciones el anillo monocíclico comprende 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el fenilo, piridinilo y el resto de un anillo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes, y en el que piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. En otra realización, R¹ se elige entre fenilo y piridinilo, en otra realización R¹ es piridinilo, y en otra realización R¹ es fenilo, en el que en estas realizaciones piridinilo incluye los grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo y en una realización se elige entre uno cualquiera o más de estos grupos, y en el que en todas estas realizaciones el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes.

55 En una realización de la invención, el número w se elige entre 0 y 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1. En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) presente en R²¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización cicloalquilo (C₃-C₅), en otra realización ciclopropilo. En una realización, R²¹ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxi, en otra realización R²¹ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización es alquilo (C₁-C₃), en otra realización es metilo, y en otra realización es oxi.

60 En una realización de la invención, el número de heteroátomos del anillo en un heterociclo aromático que representa R² es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización de la invención, R² se elige entre fenilo y un resto de un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno del anillo, en otra realización 1 o 2 átomos de nitrógeno del anillo, en otra realización 1 átomo de nitrógeno del anillo, en el que uno de los átomos de nitrógeno puede llevar un sustituyente R²¹ que es oxi, es decir en el que uno de los átomos de

5 nitrógeno puede oxidarse en el N-óxido, y en el que el fenilo y el resto de un heterociclo aromático están
 opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes. En
 otra realización, R^2 es fenilo, en el que el fenilo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos del anillo por
 sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes, y en otra realización R^2 es piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del
 10 anillo puede llevar un sustituyente R^{21} que es oxo, es decir en el que el átomo de nitrógeno del anillo puede oxidarse
 al N-óxido, y en el que el piridinilo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por
 sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes. En otra realización, R^2 es un resto de un heterociclo aromático de 5
 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que
 uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente R^{21} , y en el que el
 15 resto de un heterociclo aromático se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por
 sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes. En una realización, un resto de un grupo heterocíclico aromático que
 representa R^2 se elige entre furanilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra
 realización entre furanilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra realización entre
 furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en otra realización entre furanilo, tiofenilo, piridinilo y
 20 pirimidinilo, en otra realización entre furanilo, tiofenilo y piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se
 indica con respecto a R^2 . En otra realización, R^2 se elige entre uno o más de los grupos furan-2-ilo, tiofen-2-ilo,
 piridin-3-ilo, piridin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, en otra realización entre fenilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-
 ilo y pirimidin-5-ilo, en otra realización entre piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, en otra realización entre fenilo, piridin-3-ilo y
 piridin-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica con respecto a R^2 . En una realización, el
 número de sustituyentes R^{22} que están presentes opcionalmente en átomos de carbono del anillo en R^2 , es 1, 2, 3, 4
 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. Los
 átomos de carbono del anillo en R^2 que no llevan un sustituyente R^{22} , llevan un átomo de hidrógeno.

25 En una realización de la invención, R^{11} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil
 (C_1-C_4)-oxi, oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, alquil (C_1-C_4)-
 carbonilamino, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, ciano, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-
 aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3 -
 30 C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano,
 aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno,
 alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, oxo, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino,
 di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3 -
 35 C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, oxo, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y aminosulfonilo, en
 otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, oxo, amino, alquil (C_1 -
 C_4)-amino y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1 -
 C_4)-oxi y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo y
 alquil (C_1-C_4)-oxi, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-oxi, en otra realización entre
 flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo y alquil (C_1-C_4)-oxi, en el que en todas estas realizaciones
 todos los grupos alquilo independientemente entre sí se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de
 flúor.

40 En una realización, los sustituyentes opcionales R^{11} sobre el resto de un anillo aromático que representa R^1 , por
 ejemplo sobre un grupo fenilo o un grupo piridinilo que representa R^1 , se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4),
 cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1 -
 45 C_4))amino, alquil (C_1-C_4)-carbonilamino, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, ciano, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, aminosulfonilo,
 alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4),
 cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1 -
 C_4))amino, ciano, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra realización
 entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1 -
 50 C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4),
 cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y
 aminosulfonilo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi,
 amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo
 (C_3-C_7), alquil (C_1-C_4)-oxi y di((C_1-C_4))amino, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7),
 hidroxilo y alquil (C_1-C_4)-oxi, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-oxi, en otra realización
 55 entre flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo y alquil (C_1-C_4)-oxi, en el que en todas estas
 realizaciones todos los grupos alquilo independientemente entre sí se sustituyen opcionalmente por uno o más
 sustituyentes de flúor.

60 En una realización, los sustituyentes opcionales R^{11} en el resto de un anillo no aromático, saturado o insaturado, que
 representa R^1 se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi, oxo, alquil (C_1 -
 C_4)-S(O)_m-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, alquil (C_1-C_4)-carbonilamino, alquil (C_1-C_4)-
 sulfonilamino y ciano, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-
 oxi, oxo, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino y ciano, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1 -
 65 C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi y oxo, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo,
 alquil (C_1-C_4)-oxi y oxo, en otra realización entre flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-oxi y oxo, en otra

realización entre alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y oxo, en otra realización entre alquilo e hidroxilo, y en otra realización son alquilo (C₁-C₄), en el que en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de flúor. En el caso de que el resto de un anillo que representa R¹ contenga cualquier grupo oxo como sustituyentes R¹¹, 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 sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, amino, ciano, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)- y alquil (C₁-C₄)-oxi-, en el que en todas estas realizaciones R²³ es como se define.

En una realización, 1, 2 o 3 de los sustituyentes R²², en otra realización 1 o 2 de los sustituyentes R²², y en otra realización 1 de los sustituyentes R²², que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², se definen como en la definición general de R²² y por eso se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxycarbonilo, alquil (C₁-C₄)-oxicarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R²³ y R²³-O-, en el que R²³ es como se define, y cualesquiera otros sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², por ejemplo 1, 2 o 3 otros sustituyentes R²², o 1 o 2 otros sustituyentes R²², o 1 otro sustituyente R²², se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, R²³ y R²³-O-, en el que todos los grupos alquilo independientemente entre sí se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de flúor como se aplica de forma general a los grupos alquilo. En una realización, los mencionados sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R² y que en la realización anteriormente mencionada se definen como en la definición general de R²², por ejemplo 1 o 2 dichos sustituyentes R²², o 1 dicho sustituyente R²², se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, amino, R²³ y R²³-O-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino y ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi- y ciano, en el que R²³ es como se define. En una realización, los mencionados sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R² y que en la realización anteriormente mencionada se definen como en la definición general de R²², por ejemplo 1 o 2 dichos sustituyentes R²², o 1 dicho sustituyente R²², no están localizados sobre los átomos de carbono del anillo dentro del grupo R² que son adyacentes al átomo por el cual el grupo R² se une al anillo de oxazopirimidina representado en la fórmula I. En otra realización, en el caso de un grupo fenilo que representa R², 1 ó 2 de estos sustituyentes R²², o 1 de estos sustituyentes R²², están presentes opcionalmente en cualquiera de las posiciones 3, 4 y 5 del grupo fenilo, y en otra realización 1 de estos sustituyentes R²² está presente en la posición 4 del grupo fenilo. En una realización, los mencionados otros sustituyentes R²² que están opcionalmente presentes sobre el grupo R², por ejemplo 1, 2 o 3 otros sustituyentes R²², o 1 o 2 otros sustituyentes R²², o 1 otro sustituyente R²², se eligen entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino y ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi-, amino y ciano, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi- y ciano, en otra realización entre halógeno, alquil (C₁-C₄)- y alquil (C₁-C₄)-oxi-, en otra realización entre halógeno y alquil (C₁-C₄)-, en el que en todas estas realizaciones todos los grupos alquilo independientemente entre sí se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de flúor.

En una realización de la invención, R²³ es un resto de un anillo monocíclico, en otra realización un resto de un anillo bicíclico. El resto de un anillo que representa R²³ puede ser carbocíclico o heterocíclico. En una realización, el resto de un anillo monocíclico que representa R²³ es carbocíclico, en otra realización heterocíclico. En una realización, el resto de un anillo bicíclico que representa R²³ es carbocíclico, en otra realización heterocíclico. En una realización de la invención, el número de heteroátomos del anillo en R²³ es 0, 1, 2 o 3, en otra realización 0, 1 o 2, en otra realización 0 o 1, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, y en otra realización es 0, y en esta última realización R²³ es por eso un grupo cicloalquilo (C₃-C₇). En una realización, el resto de un anillo monocíclico que representa R²³ es un grupo oxetanilo, por ejemplo oxetan-3-ilo.

En una realización, los heteroátomos del anillo en R²³ se eligen entre N y O, en otra realización entre O y S, en otra realización son N, y en otra realización son O, en el que los átomos de nitrógeno del anillo pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄). R²³ puede unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo y átomo de nitrógeno del anillo adecuado. En el caso de que R²³ se una a un átomo de oxígeno, en una realización R²³ se une a través de un átomo de carbono del anillo. En otra realización, R²³ se une a través de un átomo de carbono del anillo independientemente del átomo al que esté unido R²³. En otra realización, R²³ se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, el número de sustituyentes opcionales R²⁴ en átomos de carbono del anillo en R²³ es 1, 2, 3 o 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. R²³ puede tener 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, R²³ tiene de 4 miembros a 7 miembros, en otra realización de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros a 5 miembros. En una realización, un anillo de 3 miembros que representa R²³ no comprende ningún heteroátomos de anillo. Los ejemplos de restos de anillos, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de R²³ en una realización de la

invencción, son oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-4-ilo, morfólin-4-ilo y piperazín-1-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización, R^{23} se elige entre uno cualquiera o más de los restos oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfólin-4-ilo y piperazín-1-ilo, en otra realización entre uno cualquiera o más de los restos oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfólin-4-ilo y piperazín-1-ilo, en otra realización entre uno cualquiera o más de los restos oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, y piperidín-1-ilo, y en otra realización R^{23} es oxetan-3-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica.

En una realización de la invencción, R^{24} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), e hidroxilo, en otra realización entre flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxilo, en otra realización entre flúor, metilo e hidroxilo, en otra realización entre flúor y metilo, en otra realización entre metilo e hidroxilo, en otra realización entre flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y oxo.

En una realización de la invencción, los heteroátomos del anillo en Het se eligen entre N y O, en otra realización entre O y S, en otra realización son átomos de O. En otra realización, el número de heteroátomos del anillo en Het es 1. En una realización, dos átomos de oxígeno del anillo en Het no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo elegidos entre O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se ha especificado. En una realización, sustituyentes opcionales sobre los átomos de nitrógeno del anillo en Het son sustituyentes de alquilo (C_1-C_4). En una realización, los sustituyentes opcionales sobre los átomos de nitrógeno del anillo y los átomos de carbono del anillo en Het son sustituyentes de alquilo (C_1-C_4). En una realización, el número de sustituyentes opcionales sobre Het es 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1. Het puede unirse a través de cualquier átomo de carbono del anillo adecuado. 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 tener 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, Het tiene 4 miembros o 5 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización 5 miembros o 6 miembros, en otra realización 4 miembros. Son ejemplos de Het, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de Het en una realización, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo incluyendo tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepanilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxanilo incluyendo [1,4]dioxan-2-ilo, tietanilo incluyendo tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrotiopiranilo incluyendo tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, [1,4]ditianilo incluyendo [1,4]ditian-2-ilo, azetidínilo incluyendo azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidínilo incluyendo pirrolidín-2-ilo y pirrolidín-3-ilo, piperidínilo incluyendo piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo y piperidín-4-ilo, azepanilo incluyendo azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, oxazolidínilo incluyendo oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-4-ilo y oxazolidín-5-ilo, tiazolidínilo incluyendo tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-4-ilo y tiazolidín-5-ilo, morfólinilo incluyendo morfólin-2-ilo y morfólin-3-ilo, tiomorfolínilo incluyendo tiomorfolín-2-ilo y tiomorfolín-3-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se especifica con respecto a Het.

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

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

A se elige entre O y S;

R^1 se elige entre cicloalquil (C_3-C_7)- $C_{10}H_{2u}$ - y Het- C_vH_{2v} , en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R^1 es un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{11} idénticos o diferentes;

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

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invencción o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de

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

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

- 5 A es O;
- 10 R^1 se elige entre cicloalquil (C_3-C_7)- C_uH_{2u} - y Het- C_vH_{2v} -, en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R^1 es un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{11} idénticos o diferentes;
- 15 R^2 se elige entre fenilo y piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;
- 20 R^{11} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-oxi y ciano;
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxil, alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-oxi, ciano, R^{23} y R^{23} -O-;
- 25 R^{23} es un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 6 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomos del anillo elegidos entre N, O y S, en el que un átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C_1-C_4) y un átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{24} idénticos o diferentes;
- 30 R^{24} se elige entre flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil;
- Het es un resto de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 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, en el que 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);
- 35 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 (C_1-C_4);
- 40 en el que todos los grupos alquilo C_uH_{2u} y C_vH_{2v} , independientemente entre sí e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de flúor,
- 45 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.
- Otro de estos ejemplos son compuestos de la fórmula I, en la que
- A es O;
- 50 R^1 es un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomos del anillo elegidos entre N, O y S, en el que un átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C_1-C_4) y un átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{11} idénticos o diferentes;
- 55 R^2 se elige entre fenilo y piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{22} idénticos o diferentes;
- 60 R^{11} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-oxi;
- R^{22} se elige entre halógeno, hidroxil, alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-oxi, R^{23} y R^{23} -O-;
- 65 R^{23} es un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 6 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomos del anillo elegidos entre N, O y S, en el que un átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o

un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y un átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;

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

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);

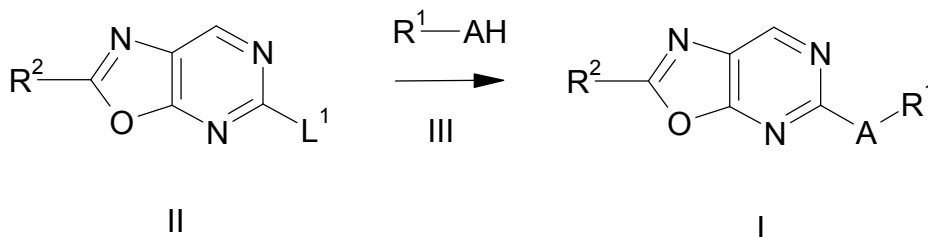
10 en el que todos los grupos alquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de flúor,

15 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de compuestos de este tipo o sales de este tipo.

Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que son un aspecto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y en forma de sus sales fisiológicamente aceptables y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Indistintamente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un aspecto de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por lo tanto, un aspecto de la invención también es un compuesto de fórmula I que se elige entre uno cualquiera o más de los compuestos

20 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol,
 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(3-metoxi-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenol,
 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 40 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenol,
 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina,
 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina, y
 4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-trifluorometil-fenol.

45 Otro aspecto de la presente invención son procedimientos 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 procedimiento, un compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I,

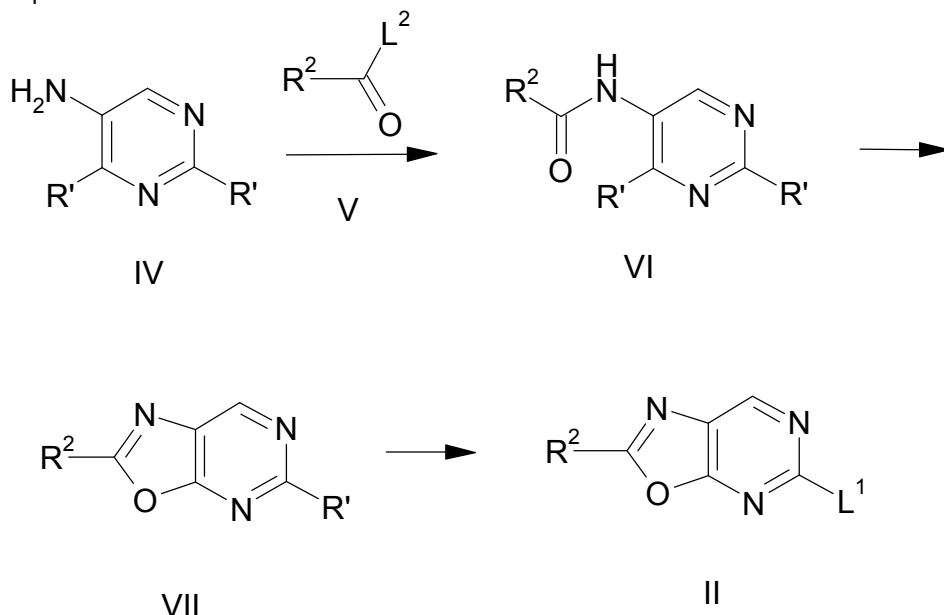


55 en el que los grupos A, R¹ y R² en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo L¹ en los compuestos de la fórmula II es un grupo saliente que puede sustituirse en una reacción de sustitución aromática nucleofílica, tal como un grupo sulfonilo, por ejemplo

metanosulfonyloxi o trifluorometanosulfonyloxi, 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 el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo o etilo.

5 La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de sustitución aromática nucleofílica en el átomo de carbono en la posición 5 del anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, es decir en el resto de pirimidina, y puede llevarse a cabo bajo condiciones estándar para dichas reacciones que son muy conocidas por los expertos en la técnica. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo
10 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), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 160°C, por ejemplo a
15 temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, dependiendo de las particularidades del caso especificado. En general, es favorable para potenciar la nucleofilia del compuesto de fórmula III añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etil-diisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino terreo, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógeno-
20 carbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de fórmula III también puede tratarse con una base y convertirse en una sal por separado antes de la reacción con el compuesto de fórmula II.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III pueden obtenerse mediante los procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía, y en muchos casos están
25 comercialmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un derivado de 5-amino-pirimidina de la fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de fórmula VI, ciclando el último compuesto con formación del sistema de anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar un compuesto de fórmula VII que ya puede ser un compuesto de fórmula II dependiendo del significado de R' y L^1 , y opcionalmente modificando el grupo R' en el compuesto de fórmula VII para
30 dar un compuesto de fórmula II.



El grupo R^2 en los compuestos de las fórmulas V, VI y VII 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 que
35 después se convierte en el grupo final. Los grupos R' en los compuestos de las fórmulas IV, VI y VII pueden ser un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo. El grupo L^2 en los compuestos de la fórmula V es un grupo saliente nucleofílicamente sustituible y en particular puede ser un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, y por lo tanto el compuesto de fórmula V puede ser un haluro de ácido carboxílico. L^2 también puede ser un grupo de la fórmula $R^2-C(O)-O$ y por lo tanto el compuesto de fórmula V puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido
40 carboxílico. Los compuestos que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, tales como el compuesto de fórmula IV, también pueden estar presentes en otra forma tautomérica, por ejemplo en la forma ceto en el caso de que los grupos R' en el compuesto de fórmula IV sean grupos hidroxilo. Los compuestos que aparecen

en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo compuestos de partida, intermedios y productos, también pueden emplearse u obtenerse en la forma de una sal.

Los compuestos de la fórmula IV están disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IV en el que R' es hidroxilo, que es el compuesto 5-amino-uracilo en su forma hidroxilo tautomérica, pueden obtenerse a partir de uracilo por nitración para dar 5-nitro-uracilo, y la reducción del grupo nitro, por ejemplo como se describe en B. Johnson et al., *J. Am. Chem. Soc.* 41 (1919), 782-789. El compuesto de fórmula IV en el que R' es cloro, es decir 5-amino-2,4-dicloro-pirimidina, puede obtenerse a partir de 5-nitro-uracilo por cloración, por ejemplo por tratamiento con oxocloruro de fósforo, y reducción del grupo nitro en la 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina obtenida, por ejemplo, como se describe en N. Whittaker, *J. Chem. Soc.* (1951), 1565-1570.

La reacción de los compuestos de las fórmulas IV y V puede realizarse en condiciones convencionales para la acilación de una amina con un derivado de ácido carboxílico activado tal como un haluro o anhídrido de ácido. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. En general, la reacción se realiza con adición de una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, 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.

En el caso de que el grupo R' en el compuesto de fórmula VI sea hidroxilo, la ciclación del compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula VII puede realizarse de forma favorable en presencia de un agente halogenante tal como un haluro de fósforo, como pentacloruro de fósforo o oxocloruro de fósforo o una de sus mezclas, 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 temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

En el caso de que el grupo R' en el compuesto de fórmula VI sea un halógeno, tal como cloro, la ciclación del compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula VII puede llevarse a cabo térmicamente, por ejemplo calentando el compuesto de fórmula VI en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, por ejemplo tolueno, xileno o clorobenceno, o una amida, por ejemplo DMF, DMA o NMP, o un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 180 °C, opcionalmente bajo presión, y opcionalmente en presencia de una base, tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, etildisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, carbonato o hidrogenocarbonato tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio. La ciclación térmica puede realizarse de forma favorable en un reactor de microondas.

El compuesto de fórmula VII ya puede ser un compuesto de fórmula II y emplearse en la reacción con el compuesto de fórmula III, si se ha obtenido a partir de un compuesto de fórmula VI en el que R' es halógeno, tal como cloro, y el átomo de halógeno en el producto de ciclación no se ha sustituido, por ejemplo durante la preparación, o si se ha obtenido a partir de un compuesto de fórmula VI en el que R' es hidroxilo, y de forma simultánea con la ciclación se halogena el segundo grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula VII, por ejemplo sustituido con un átomo de cloro como puede ocurrir durante la ciclación por medio de un haluro de fósforo. Si se obtiene un compuesto de VII, en el que R' es hidroxilo, como producto de ciclación, el grupo hidroxilo puede convertirse en un grupo saliente bajo condiciones estándar, por ejemplo en un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro por tratamiento con un agente halogenante tal como un haluro de fósforo, o en un grupo sulfonilo como se indica anteriormente por tratamiento con un cloruro de sulfonilo o anhídrido del ácido sulfónico. Dependiendo de la peculiaridades del caso específico, tal como la reactividad del compuesto específico de la fórmula III que va a reaccionar con el compuesto de fórmula II, también puede ser ventajoso modificar el grupo R' en un compuesto de fórmula VII a pesar de que ya sea un grupo saliente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula VII en el que R' es un halógeno, tal como cloro, puede convertirse en un compuesto de fórmula II en el que L¹ es el grupo -S(O)₂-Alk y que se hace reaccionar después con un compuesto de fórmula III, por tratamiento con un ácido alcanosulfínico de la fórmula Alk-S(O)-OH, en el que Alk es alquilo (C₁-C₄). Dicha conversión se realiza generalmente en presencia de una base, tal como un hidruro de metal alcalino, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C. Un ácido

alcanosulfínico también se puede tratar con una base y convertirse en una sal de forma separada antes de la reacción con el compuesto de fórmula VII.

5 Otros compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a partir de compuestos adecuados preparados de acuerdo con los procesos descritos anteriormente por funcionalización o modificación de grupos funcionales contenidos, de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, 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 para dar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o eterificarse. Las eterificaciones de grupos hidroxilo pueden favorablemente efectuarse por alquilación con el compuesto halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente inerte, por ejemplo una amida como DMF o NMP o una cetona como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo bajo las condiciones de la reacción Mitsunobu, es decir en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato dietílico o azodicarboxilato diisopropílico y una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter tal como THF o dioxano (cf. O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28). 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 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.

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

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, III, IV, V, VI y VII, en los que A, R¹, R², R', L¹ y L² se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales, y solvatos de cualquiera de estos, y sus

5 usos como intermedios. La invención también incluye todas las formas tautoméricas de dichos intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones dadas anteriormente y las realizaciones especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican asimismo también a dichos intermedios y compuestos de partida. Un aspecto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un aspecto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos de cualquiera de ellos.

10 Los compuestos de la fórmula I, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, pueden administrarse a animales, en particular a mamíferos incluyendo seres humanos, como agentes farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí, o en forma de composiciones farmacéuticas. La administración puede realizarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones incluyendo 15 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.

25 La cantidad de un compuesto de 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 fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en un modo conocido per se. Para este fin, uno o más 30 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 una combinación de medicamentos, otros compuestos farmacológicamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración y forma de dosificación adecuadas que pueden 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 40 sustancias aromáticas. Son ejemplos de sustancias excipientes y aditivos agua, solución de cloruro sódico fisiológica, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, manitol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa, glucosa, sacarosa o almidón tal como almidón de maíz, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, 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 45 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.

50 La dosificación de un compuesto de 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, y también del sexo, la edad, el peso y la 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 55 compuestos activos además de un compuesto de fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos mg por kg de peso corporal), por ejemplo, es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 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 60 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.

65 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

5 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.

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

Método LC1

20 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

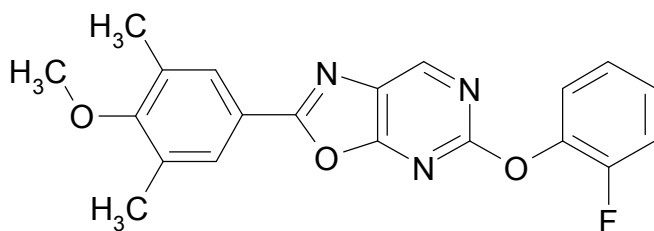
25 Columna: YMC-Pack J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μ m, flujo: 1,0 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 2% de A + 98% de B a 95% de A + 5% de B en 5 min, después 95% de A + 5% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC3

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

Ejemplo 1

35 5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina



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

40 Una disolución de 3,2 g de 5-amino-2,4-dicloro-pirimidina en 50 ml de acetato de etilo se añadió a una mezcla de 25 ml de una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio saturada acuosa y 25 ml de agua. Después, se añadió una disolución de 4,9 g de cloruro de 3,5-dimetil-4-metoxibenzoilo a temperatura ambiente en un periodo de 15 min. La mezcla se mezcló a fondo durante 4 h. Luego, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de sodio y de la filtración el disolvente se eliminó in vacuo para dar 45 7,54 g de producto a granel. El producto a granel se trituró con 25 ml de isopropanol. Después de la filtración y el lavado con 10 ml de isopropanol, 2,74 g del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco.

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

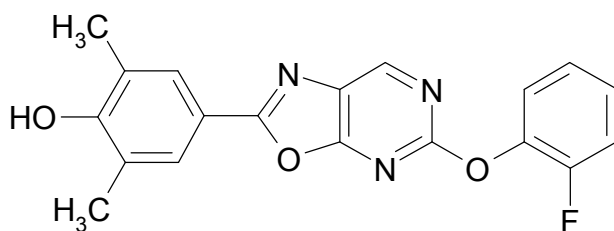
50 Una disolución de 2,74 g de N-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida y 3,2 ml de N,N-diisopropiletilamina en 17 ml de acetonitrilo se separó en dos lotes que fueron cada uno calentados durante 1 h a 160 °C en un reactor de microondas. Los lotes se recombinaron después y el precipitado se aisló por filtración para dar 600 mg del compuesto del título como un sólido oscuro pero bastante puro (600 mg). Los disolventes de las aguas madres se eliminaron in vacuo y el resto se sometió a cromatografía de gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar otros 600 mg del compuesto del título como un sólido amarillo palo.

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

Se añadieron 149 mg de hidruro de sodio bajo una atmósfera de argón a una disolución de 418 mg de 2-fluoro-fenol en 15 ml de dimetilacetamida. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, una disolución de 900 mg de 5-cloro-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 20 ml de dimetilacetamida se añadieron lentamente. Se permitió que la mezcla se agitara durante 1,5 h a temperatura ambiente. Bajo el consumo de la oxazolo[5,4-d]pirimidina de partida una disolución acuosa de ácido cítrico (100 g/l) se añadió hasta que el pH fue neutro. La capa acuosa se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los disolventes se retiraron in vacuo. El compuesto del título se aisló por cromatografía de gel de sílice (gradiente heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 820 mg de un sólido blanco. LC/MS (método LC3): T.r. = 3,56 min; m/z = 366,0 [M+H]⁺

Ejemplo 2

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



Una disolución de 510 mg de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina en 20 ml de diclorometano se enfrió a 0 °C. En un periodo de 10 min, se añadieron 4,2 ml de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego se añadieron otros 2 ml de una disolución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano. Después de agitar durante otra 1 h, se añadieron lentamente 10 ml de una disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada acuosa. La capa acuosa se extrajo dos veces con 15 ml de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron. Los disolventes se retiraron in vacuo para dar 445 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (método LC2): T.r. = 3,62 min; m/z = 352,13 [M+H]⁺

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

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
3	5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(3-metoxi-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	338,2	1,29
4	4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenol	LC1	324,21	1,23
5	5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	352,22	1,27
6	5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	406,16	1,38
7	4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-fenol	LC1	338,15	1,28
8	2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-fenoxi-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	348,03	3,55
9	2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC3	349,01	2,78
10	4-[5-(2-fluoro-fenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-trifluorometil-fenol	LC1	392,11	1,31
11	2,6-dimetil-4-[5-(piridin-3-iloxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-fenol	LC1	335,14	1,15
12	4-[5-(3-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2-isopropil-6-metil-fenol	LC1	380,15	1,38
13	5-(2-fluorofenoxi)-2-(4-metanosulfonil-3-metilfenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	400,1	1,27

Ejemplo	Nombre	LC/MS	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
14	5-(2-fluorofenoxi)-2-(4-metanosulfonil-2-metilfenil)-oxazolo[5,4-d]pirimidina	LC1	400,12	1,26

Determinación de la actividad farmacológica

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

Para determinar la activación del receptor Edg-1 por los compuestos de la invención, se usó un ensayo de GTP- γ -S (guanosina 5'-[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-InTM (Invitrogen, n° de cat. K6010-01) permite la generación de líneas de células de mamífero estables en las que el gen de interés se ha integrado a través de recombinación homóloga en una localización genómica específica denominada sitio de Diana de Recombinación Flp (FRT) por medio de una Flp recombinasa codificada por el plásmido de expresión pOG44. La integración de la construcción de expresión pcDNA5/FRT en el genoma de la línea celular hospedadora Flp-In produce la transcripción del gen de interés. Las células transfectadas de manera estable se vuelven resistentes a higromicina.

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

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

(b) Preparación de membrana

Se obtuvo una preparación de membrana por métodos convencionales a partir de la línea celular CHO Flp-In mencionada anteriormente que sobre-expresaba de manera constitutiva el receptor Edg-1 humano. En resumen, las células criopreservadas se pusieron en cultivo y se desarrollaron hasta la confluencia en matraces de cultivo de células T175 (Becton Dickinson, n° cat. 35 5001). El cultivo de células se detuvo por lavado con solución salina tamponada con fosfato sin calcio (PBS; Gibco, n° cat. 14190), y las células se recogieron con un rubber-policeman en PBS sin calcio y enfriado a 4°C suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (inhibidor de proteasa completo; Roche, n° cat. 1697498; 1 comprimido por 50 ml) y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 15 min a 1100 x g (Heraeus Minifuge T). Para la lisis de las células, el sedimento se resuspendió en un tampón hipotónico enfriado a 4°C consistente en HEPES 5 mM (Sigma-Aldrich, n° cat. H-0981), EDTA 1 mM (sal disódica; Merck, n°

cat. 8418) suplementado con cóctel inhibidor de proteasa (como se ha indicado anteriormente) en el que las células se almacenaron durante otros 15 min en hielo. Después de la lisis, las células se centrifugaron a 4°C durante 10 min a 400 x g (Heraeus Minifuge T). El sedimento se disgregó en un homogeneizador Dounce, se diluyó con el sobrenadante de la centrifugación previa y posteriormente se centrifugó a 4°C durante 10 min a 500 x g (Heraeus Minifuge T) para separar los núcleos y las células aún intactas de las membranas presentes principalmente en el sobrenadante. El sobrenadante después se diluyó en tampón hipotónico y se centrifugó (Beckmann, Avanti J251) a aproximadamente 18600 x g durante 2 h a 4°C. Después de la centrifugación, el sedimento de membrana se resuspendió en un tampón de almacenamiento consistente en HEPES 20 mM; NaCl 150 mM (Merck, n° cat. 6400), EDTA 1 mM (como se ha indicado anteriormente) suplementado con cóctel inhibidor de proteasas (como se ha indicado anteriormente). Se recogieron alícuotas de la preparación de membrana y se almacenaron a -80°C. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determinó en una muestra por medio de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, n° cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo de GTP- γ -S

La preparación de membrana con Edg-1 obtenida en (b) se empleó en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) disponible en el mercado para la unión a receptores acoplados a proteínas G de Amersham Biosciences/GE Healthcare (código RPNQ0210), en el que la unión inducida por ligando de GTP- γ -S radiomarcado con ³⁵S a la membrana que contiene el receptor, que está unida a perlas de centelleo, estimula la emisión de luz y permite cuantificar la actividad in vitro del compuesto agonista de Edg-1. El ensayo se realizó 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 concentración final de perlas de 30 mg/ml.

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

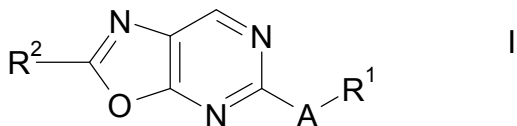
Tabla 2. Activación del receptor Edg-1 por compuestos de los ejemplos a una concentración 10 μ M en porcentaje de la activación por S1P 10 μ M

Ejemplo	% de Activación
1	102
2	115
3	95
4	83
5	42
6	87
7	115
8	94
9	87
10	107
11	103
12	112
13	120
14	69

Se puede observar a partir de los datos de medida que los compuestos son muy adecuados para la cicatrización y en particular para tratar trastornos de la cicatrización de pacientes con diabetes.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o 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;

R¹ se elige entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R¹ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 a 10 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes;

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

R¹¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxil, alquil (C₁-C₄)-oxil, oxo, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, alquil (C₁-C₄)-amino, di(alquil (C₁-C₄))amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilamino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₄)-aminosulfonilo y di(alquil (C₁-C₄))aminosulfonilo;

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

R²² se elige entre halógeno, hidroxil, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxil, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquil (C₁-C₄)-oxicarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, R²³ y R²³-O-;

R²³ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;

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

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

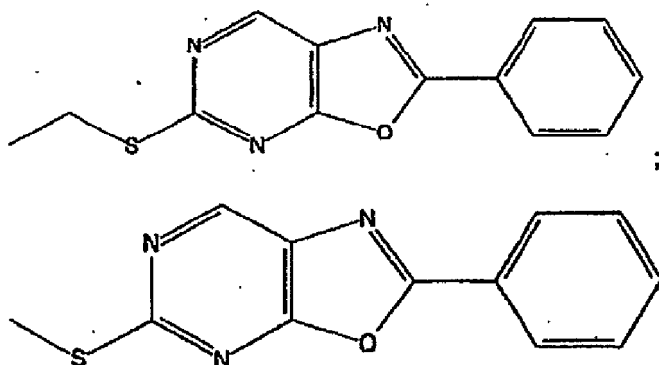
m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí;

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

en el que todos los grupos alquilo, C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w}, alqueno y alquino, independientemente entre sí e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes de flúor;

estando excluidos los compuestos 5-metilmercapto-2-fenil-oxazolo[5,4-a]pirimidina y 5-etilmercapto-2-fenil-oxazolo-[5,4-a]pirimidina;

estando excluidos los siguientes compuestos:



- 5 2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, 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 un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo según la reivindicación 1, en la que A se elige entre O y S.
- 10 3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R¹ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R¹ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes.
- 20 4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 y 3, en la que R² se elige entre fenilo y piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²² idénticos o diferentes.
- 25 5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, 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 un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- 30 A se elige entre O y S;
- 35 R¹ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R¹ representa un resto de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes;
- 40 R² se elige entre fenilo y piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²² idénticos o diferentes.
- 45 6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, 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 un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa O.
- 50 7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, 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 un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

A representa O;

5 R¹ se elige entre cicloalquil (C₃-C₇)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en el que u y v se eligen entre 1 y 2, o R¹ representa un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, en el que uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes;

15 R² se elige entre fenilo y piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos sobre uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²² idénticos o diferentes;

R¹¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-oxi y ciano;

20 R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi, ciano, R²³ y R²³-O-;

25 R²³ representa un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 6 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomos del anillo elegidos entre N, O y S, en el que un átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y un átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo se sustituye opcionalmente en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²⁴ idénticos o diferentes;

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

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

35 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);

40 en el que todos los grupos alquilo C_uH_{2u} y C_vH_{2v}, independientemente entre sí e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

45 8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, 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 un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

A representa O;

50 R¹ representa un resto de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomos del anillo elegidos entre N, O y S, en el que un átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y un átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R¹¹ idénticos o diferentes;

55 R² se elige entre fenilo y piridinilo, en el que el átomo de nitrógeno del anillo del piridinilo puede llevar un sustituyente oxi, y en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R²² idénticos o diferentes;

R¹¹ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-oxi;

60 R²² se elige entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-oxi, R²³ y R²³-O-;

R²³ representa un resto de un anillo monocíclico saturado de 3 miembros a 6 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomos del anillo elegidos entre N, O y S, en el que un átomo de nitrógeno del anillo puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente de alquilo (C₁-C₄) y un átomo de azufre del anillo puede llevar uno o dos grupos oxo, y

en el que el resto de un anillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{24} idénticos o diferentes;

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

5 en 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 (C_1 - C_4);

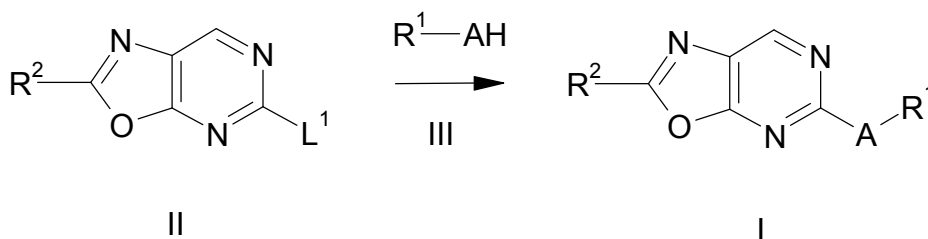
10 en el que todos los grupos alquilo, independientemente entre sí e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de flúor.

9. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, 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 un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A representa O.

10. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, según se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 9, elegidos entre

5- $(2$ -fluoro-fenoxi)- 2 -(4 -metoxi- $3,5$ -dimetil-fenil)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidina,
 4-[5 -(2 -fluoro-fenoxi)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidin- 2 -il]- $2,6$ -dimetil-fenol,
 5-(2 -fluoro-fenoxi)- 2 -(3 -metoxi-fenil)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidina,
 4-[5 -(2 -fluoro-fenoxi)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidin- 2 -il]-fenol,
 5-(2 -fluoro-fenoxi)- 2 -(4 -metoxi- 3 -metil-fenil)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidina,
 5-(2 -fluoro-fenoxi)- 2 -(4 -metoxi- 3 -trifluorometil-fenil)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidina,
 4-[5 -(2 -fluoro-fenoxi)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidin- 2 -il]- 2 -metil-fenol,
 2-(4 -metoxi- $3,5$ -dimetil-fenil)- 5 -fenoxi-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidina,
 2-(4 -metoxi- $3,5$ -dimetil-fenil)- 5 -(piridin- 3 -iloxi)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidina, y
 30 4-[5 -(2 -fluoro-fenoxi)-oxazolo[$5,4$ -d]pirimidin- 2 -il]- 2 -trifluorometil-fenol.

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



35 en el que los grupos A, R^1 y R^2 en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo L^1 representa un átomo de halógeno o un grupo de la fórmula $-S(O)\text{-Alk}$ o $-S(O)_2\text{-Alk}$, en el que Alk representa alquilo (C_1 - C_4).

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

13. Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para uso como medicamento.

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

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

16. Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para la cicatrización en diabéticos.
- 5 17. Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo, para el tratamiento del síndrome del pie diabético.