(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 547 110**

(51) Int. CI.:

C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12735503 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2729475**

(54) Título: **Derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolo[4,5-d]pirimidina**

(30) Prioridad:

07.07.2011 EP 11305879
11.05.2012 EP 12305527

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

KADEREIT, DIETER;
SCHÄFER, MATTHIAS;
HACHTEL, STEPHANIE;
HUEBSCHLE, THOMAS;
HISS, KATRIN y
HAAG-DIERGARTEN, SILKE

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolo[4,5-d]pirimidina

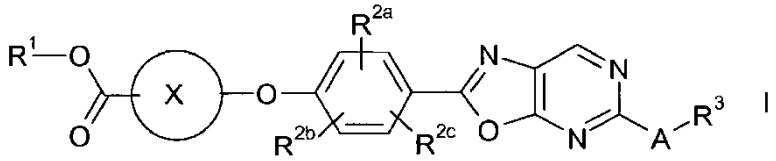
La invención se refiere a derivados de ácido cicloalquiloxi-carboxílico, así como a sus sales fisiológicamente aceptables.

Se han descrito ya compuestos estructuralmente similares en el estado de la técnica (véase el documento WO 2009/154775) que son adecuados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El modo de acción de estos compuestos consiste en provocar, mediante la activación del receptor EDG-1, una desensibilización de la vía de señales de EDG-1 (el denominado super-agonismo) que equivale entonces a un antagonismo funcional de la vía de señales de EDG-1. Sistémicamente, esto significa que, ante todo en linfocitos, la vía de señales de EDG-1 es reprimida de manera duradera, con lo cual estas células ya no pueden seguir quimiotácticamente el gradiente S1P entre la sangre y el fluido linfático. Esto condiciona que los linfocitos afectados ya no puedan abandonar al tejido linfático secundario (migración potenciada), y el número de los linfocitos libres circulantes en el plasma se reduce fuertemente. Esta escasez de linfocitos en el plasma (linfopenia) determina una inmunosupresión que es obligatoriamente necesaria para el mecanismo de acción de los moduladores del receptor EDG-1 descritos en el documento WO 2009/154775.

La invención tuvo por misión proporcionar compuestos que desplieguen un efecto terapéuticamente aprovechable. En particular, la misión consistía en encontrar nuevos compuestos que sean adecuados específicamente para la cicatrización y, en particular, para el tratamiento de trastornos de la cicatrización de pacientes de diabetes. Además, era deseable proporcionar compuestos que sean adecuados para el tratamiento del síndrome del pie diabético (DFS).

Además, era deseable alcanzar una activación repetible de la vía de señales del receptor EDG-1, lo cual posibilita con ello farmacológicamente una activación persistente de la vía de señales de EDG-1.

La presente invención se refiere a derivados de ácido cicloalquiloxi-carboxílico de la fórmula I



I

en donde A, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 y X están definidos como se indica más adelante.

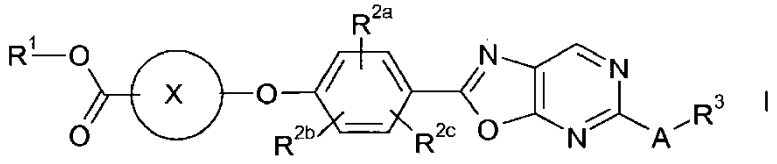
El mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula I no se basa, por lo tanto, en la desensibilización de la vía de señales de EDG-1 y, por consiguiente, es diametralmente opuesto al mecanismo de acción descrito en el documento WO 2009/154775. La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como principio activo en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Pacientes con diabetes tienen, con respecto a personas sanas, una cicatrización retardada y una tasa de infección incrementada, ante todo en el caso de hiperglucemia de duración prolongada, por ejemplo provocada por un mal ajuste del azúcar en sangre. A las causas pertenecen trastornos del riego sanguíneo, ante todo en la zona de los vasos pequeños que conducen a un abastecimiento de oxígeno y de sustancias nutricias empeorado del tejido. Además, existe una tasa de división celular y de migración celular reducida de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales dérmicas. Adicionalmente, está limitada la actividad de diferentes células de defensa (granulocitos) con una fagocitosis (absorción y destrucción de bacterias) reducida. También la función de los anticuerpos (inmunoglobulinas) frente a bacterias está limitada en el caso de elevados valores de azúcar en sangre. De manera correspondiente, las heridas e infecciones en el caso de pacientes de diabetes han de ser atendidas de manera particular.

El receptor Edg-1 pertenece a la familia de los receptores Edg (Edg = gen de diferenciación endotelial) de actualmente ocho GPCRs (receptores acoplados a proteína G) identificados de la clase A. Esta familia puede subdividirse en subfamilias de receptores activados por esfingosina-1-fosfato (S1P) (cinco miembros) y por receptores activados por ácido lisofosfatídico (LPA) (tres miembros). El ligando S1P endógeno es un lisofosfolípido pluripotente que actúa sobre diferentes tipos de células mediante la activación de GPCRs de la familia de receptores Edg, a saber Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2), Edg-6 (= S1P4) y Edg-8 (S1P5). Si bien S1P se describe también como sustancia mensajera intracelular, se inducen numerosas respuestas celulares de S1P a través de la activación de receptores Edg. S1P es generado por la familia de enzimas de las esfingosina quinasas (SPHK) y es degradado por diferentes fosfatasas o liasas.

Indicaciones conocidas de agonistas del receptor de Edg-1 son, por ejemplo, enfermedades cardiocirculatorias, aterosclerosis, fallo cardíaco, cardioprotección, enfermedad obstructiva arterial periférica, enfermedades renales y enfermedades de las vías respiratorias.

Objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula I en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo



I

en donde

A se elige de NH, O y S;

X es cicloalcano (C_3-C_7)-diilo, que eventualmente está sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de alquilo (C_1-C_4), flúor e hidroxi;

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

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se eligen, independientemente uno de otro, de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, cicloalquil (C_3-C_5)-C_zH_{2z}-, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxi (C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, en donde z se elige de 0, 1 y 2;

R^3 se elige de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} se elige de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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, nitro, ciano, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))-aminosulfonilo;

Het representa un radical de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en donde el radical de un heterociclo está eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

m se elige de 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, alquenilo, alquenodiilo, alquinilo y alquinodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios átomos de flúor.

Elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros del heteroanillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos tales como R^{22} o R^{31}, números tales como m, u y v que pueden presentarse varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden poseer todos, independientemente uno de otro, un significado arbitrario de los significados indicados y en cualquier caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

Grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto es también válido cuando son parte de otros grupos, por ejemplo grupos alquiloxi (= grupos alcoxi, grupos alquil-O), grupos alquiloxicarbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. En función de la definición respectiva, el número de los átomos de carbono en un grupo alquilo puede ascender a 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 o a 1, 2, 3 ó 4 o a 1, 2, ó 3. Ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo, incluido n-propilo e isopropilo, butilo, incluido n-butilo, sec.-butilo, isobutilo y terc.-butilo, pentilo, incluido n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc.-pentilo, y hexilo, incluido n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Los dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquenilo y grupos alquinilo pueden presentarse en posiciones arbitrarias. En una forma de realización de la invención, los

grupos alquenilo contienen un doble enlace y los grupos alquinilo contienen un triple enlace. En una forma de realización de la invención, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo contiene al menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace ni de un triple enlace. Ejemplos de alquenilo y alquinilo son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones arbitrarias, con la condición de que el compuesto respectivo sea lo suficientemente estable y sea adecuado para la finalidad deseada tal como el uso como sustancia medicamentosa. La premisa de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y sean adecuados para la finalidad deseada tal como el uso como sustancia medicamentosa, es generalmente válida en relación con las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

En la medida en que sea aplicable, las explicaciones precedentes referentes a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son correspondientemente válidas para grupos alquilo bivalentes tales como los grupos alcanodiilo C_uH_{2u}, C_vH_{2v}, C_wH_{2w} y C_zH_{2z} y grupos alquenilo y grupos alquinilo bivalentes tales como los grupos alquenodiilo y alquinodiilo que, por consiguiente, pueden ser asimismo lineales y ramificados. Los dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquenodiilo y alquinodiilo pueden presentarse en posiciones arbitrarias. En una forma de realización de la invención, los grupos alquenodiilo contienen un doble enlace y los grupos alquinodiilo contienen un triple enlace. Ejemplos de grupos alquilo bivalentes son $-CH_2-$ (= metileno), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, ejemplos de grupos alquenilo bivalentes son $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ y ejemplos de grupos alquinilo bivalentes son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$. Cuando un número en un grupo bivalente tal como, por ejemplo, el número z en el grupo C_zH_{2z} representa 0 (= cero), los dos grupos, que están unidos al grupo en cuestión tal como C_zH_{2z}, están directamente unidos entre sí a través de un enlace sencillo.

El número de los átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede ascender a 3, 4, 5, 6 ó 7. En una forma de realización de la invención, el número de los átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo asciende, independientemente del número de los átomos de carbono del anillo en otro grupo cicloalquilo, a 3, 4, 5 ó 6, en otra forma de realización, a 3, 4 ó 5, en otra forma de realización, a 3 ó 4, en otra forma de realización, a 3, en otra forma de realización, a 5, 6 ó 7, en otra forma de realización, a 5 ó 6, en otra forma de realización, a 6 ó 7, en otra forma de realización, a 6. Esto es válido de manera correspondiente para grupos cicloalquilo bivalentes es decir, grupos cicloalcanodiilo que pueden estar unidos a los grupos contiguos a través de uno o dos átomos de carbono del anillo arbitrarios. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo bivalentes son ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclopentan-1,2-diilo, ciclopentan-1,3-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,2-diilo, ciclohexan-1,3-diilo, ciclhexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,4-diilo. Independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, que pueden estar en posiciones arbitrarias, es decir, grupos cicloalquilo pueden estar no sustituidos con sustituyentes alquilo o pueden estar sustituidos con sustituyentes alquilo, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, o 1 ó 2 sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo grupos metilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo sustituidos con alquilo son 4-metilciclohexilo, 4-terc.-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo, 2,2-dimetilciclopropan-1,1-diilo, 2,2-dimetilciclopropan-1,2-diilo, 2,2-dimetilciclopentan-1,3-diilo, 6,6-dimetilcicloheptan-1,4-diilo. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo que pueden representar, por ejemplo, grupos tales como cicloalquil (C_3-C_7)-C_zH_{2z}-, son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo.

Independientemente entre sí e independientemente de otros sustituyentes, grupos alquilo, grupos alquilo bivalentes, grupos alquenilo, grupos alquenilo bivalentes, grupos alquinilo, grupos alquinilo bivalentes, grupos cicloalquilo y grupos cicloalquilo bivalentes están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor que pueden estar en posiciones arbitrarias, es decir, estos grupos pueden no estar sustituidos con sustituyentes flúor o pueden estar sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, o 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, o 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2 sustituyentes flúor. Ejemplos de grupos sustituidos con flúor de este tipo 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-, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$. $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo, 2,2-difluorociclopropan-1,2-diilo. Ejemplos de grupos alquiloxi en los que la agrupación alquilo está sustituida con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En una forma de realización de la invención, el número total de los sustituyentes flúor y sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que, independientemente de otros sustituyentes, se presentan eventualmente en grupos cicloalquilo y en grupos cicloalcanodiilo en los compuestos de la fórmula I, es de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en otra forma de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en otra forma de realización, 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra forma de realización 1, 2, 3 ó 4.

Grupos tales como fenilo, naftilo (= naftalinilo) y radicales de heterociclos aromáticos que eventualmente están sustituidos con uno o varios sustituyentes, pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1 sustituyentes iguales o diferentes que pueden estar en posiciones arbitrarias. En una forma de realización de la invención, el número total de los sustituyentes nitro en un compuesto de la fórmula I no es mayor que dos. Heterociclos nitrogenados aromáticos que en el sistema de anillo en que se fundamentan portan un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros tal como, por ejemplo, un anillo de pirrol, imidazol, indol o bencimidazol, pueden estar sustituidos en los átomos de carbono y/o en átomos de nitrógeno del anillo de este tipo. En una forma de realización de la invención, sustituyentes en átomos de nitrógeno del anillo de este tipo se eligen de grupos alquilo (C_1-C_4), es decir, átomos de nitrógeno del anillo de este tipo en heterociclos aromáticos portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4). Cuando en relación con los átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y en otros heterociclos se indica que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, entonces átomos de nitrógeno del anillo de este tipo portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o no. Átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, se presentan en un anillo de 5 miembros aromático nitrogenado tal como se presenta, por ejemplo, en pirrol, imidazol, indol o bencimidazol, y en un anillo no aromático, incluido un anillo saturado. Átomos de nitrógeno del anillo que no portan átomo de hidrógeno alguno o sustituyente alguno, en la medida en que no se presenten en forma positivamente cargada, incluidos otros átomos de nitrógeno del anillo junto a los átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, se presentan en un anillo aromático tal como se presenta, por ejemplo, en tiazol, imidazol, piridina o bencimidazol, y en un anillo no aromático en el que son átomos de cabeza de puente o parte de un doble enlace, y como átomos de nitrógeno en el anillo a través de los cuales está unido un anillo. Átomos de nitrógeno del anillo adecuados en heterociclos aromáticos en los compuestos de la fórmula I tal como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de piridina, específicamente un átomo de nitrógeno del anillo en un heterociclo aromático que representa R^2, pueden portar también un sustituyente oxi $-O^-$ y pueden presentarse en forma de N-óxido, y átomos de nitrógeno del anillo de este tipo pueden presentarse también en forma de sal cuaternaria, por ejemplo en forma de sal de N-alquilo (C_1-C_4) tal como sal de N-metilo, en donde en una forma de realización de la invención, el anión antagonista en una sal cuaternaria de este tipo es un anión fisiológicamente aceptable que se deriva de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable. En grupos fenilo mono-sustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 3,4 o la posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4, la posición 2,3,5, la posición 2,3,6, la posición 2,4,5, la posición 2,4,6 o la posición 3,4,5. Naftilo puede ser 1-naftilo (= naftalin-1-ilo) o 2-naftilo (= naftalin-2-ilo). En grupos 1-naftilo mono-sustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos 2-naftilo mono-sustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos naftilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar asimismo en posiciones arbitrarias, tanto en el anillo a través del cual está unido el grupo naftilo, y/o en otro anillo. Esta afirmación con respecto a los radicales monovalentes es válida de manera correspondiente para los respectivos radicales bivalentes tales como, por ejemplo, grupos fenileno, que representan R^2, los cuales, por consiguiente, asimismo pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3 ó 4, o con 1, 2 ó 3, o con 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes que pueden estar en posiciones arbitrarias.

En radicales que representan R^3 de heterociclos aromáticos que se pueden designar como grupos heteroarilo y heteroarileno, así como en todos los otros anillos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, incluido el grupo Het, y de los grupos heterocíclicos no aromáticos que representan R^3, los heteroátomos del anillo se eligen, por lo general, de N, O y S, en donde N incluye átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, así como átomos de nitrógeno del anillo que no portan un átomo de hidrógeno y sustituyente alguno. Heteroátomos del anillo pueden estar en posiciones arbitrarias, con la condición de que el sistema heterocíclico sea conocido en la técnica y estable y sea adecuado como subgrupo para la finalidad deseada del compuesto de la fórmula I tal como el uso como sustancia medicamentosa. En una forma de realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo pueden no encontrarse en posiciones del anillo contiguas de un heterociclo, en otra forma de realización, dos heteroátomos del anillo, que se eligen de oxígeno y azufre, pueden no estar en posiciones del anillo contiguas de un heterociclo arbitrario. Anillos saturados no contienen doble enlace alguno en el anillo. Sistemas de anillo insaturados pueden ser aromáticos o parcialmente insaturados, incluidos parcialmente aromáticos, en donde en este último caso, un anillo en un sistema de anillo bicíclico es aromático y el sistema de anillo está unido a través de un átomo en el anillo no aromático. En función del grupo respectivo, los anillos insaturados pueden contener uno, dos, tres, cuatro o cinco dobles enlaces en el anillo. Grupos aromáticos contienen un sistema cíclico de seis o diez electrones pi deslocalizados en el anillo. En función del grupo respectivo, anillos heterocíclicos saturados e insaturados de forma no aromática, incluido Het y grupos no aromáticos que representan R^3, pueden ser de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros, 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros. En una forma de realización de la invención, 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 forma de realización, son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, o son anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en otra forma de realización, son anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros, en 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, o bien dos anillos de 6 miembros condensados. En grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos, uno o los dos anillos pueden contener miembros de heteroanillo, y uno o los dos anillos pueden ser aromáticos. En general, se consideran aromáticos sistemas de anillo bicíclicos con un anillo

aromático y un anillo no aromático, cuando están unidos en el anillo aromático a través de un átomo de carbono, y se consideran no aromáticos cuando están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. En la medida en que no se indique de otro modo, grupos heterocíclicos, incluidos grupos heterocíclicos aromáticos pueden estar unidos a través de un átomo de carbono del anillo adecuado arbitrario y en el caso de heterociclos nitrogenados, a través de un átomo de nitrógeno del anillo arbitrario adecuado. En una forma de realización de la invención, un grupo heterocíclico aromático en un compuesto de la fórmula I está unido, independientemente de cada uno de los otros grupos heterocíclicos aromáticos, a través de un átomo de carbono del anillo, en otra forma de realización, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. En función de la definición del grupo heterocíclico respectivo en una forma de realización de la invención, el número de los heteroátomos del anillo que puede estar presente en un grupo heterocíclico independientemente del número de heteroátomos del anillo en otro grupo heterocíclico, asciende a 1, 2, 3 ó 4, en otra forma de realización, a 1, 2 ó 3, en otra forma de realización, a 1 ó 2, en otra forma de realización, a 1, en donde los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. Grupos heterocíclicos que están eventualmente sustituidos pueden estar no sustituidos independientemente de cada uno de los otros grupos heterocíclicos o pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1 sustituyentes que están indicados en la definición del grupo respectivo. Sustituyentes en grupos heterocíclicos pueden estar en posiciones arbitrarias. Así, sustituyentes en un grupo piridin-2-ilo pueden estar, por ejemplo, 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, en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, y en un grupo piridin-4-ilo, en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

Ejemplos de cuerpos base de heterociclos de los que se pueden derivar grupos heterocíclicos, incluidos grupos heterocíclicos aromáticos, grupos heterocíclicos saturados y grupos heterocíclicos no aromáticos, no saturados, son azet, oxet, pirrolo, 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-azabiciclo[3.1.0]hexano, 3-azabiciclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzofurano, [1,3]benzodioxol (= 1,2-metilendioxibenceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, tieno[3,2-c]piridina, cromeno, isocromeno, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzotiazina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofeno, [1,8]naftiridina y otras naftiridinas, pteridina y los respectivos heterociclos saturados y parcialmente insaturados, en los que uno o varios, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o todos los dobles enlaces en el sistema de anillo, incluidos los dobles enlaces en el anillo aromático están reemplazados por enlaces sencillos tales como, por ejemplo, azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dihidropiridina, piperidina, tetrahidropirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepan, cromano, isocromano, [1,4]benzodioxano (= 1,2-etilendioxibenceno), 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplos de radicales de heterociclos aromáticos que pueden presentarse en los compuestos de la fórmula I son tiofenilo (= tienilo) incluidos tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, piridinilo (= piridilo) incluido piridin-2-ilo (= 2-piridilo), piridin-3-ilo (= 3-piridilo) y piridin-4-ilo (= 4-piridilo), imidazolilo, incluido, por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo y 1H-imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo, incluido 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo y 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, tetrazolilo, incluido 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo), incluido quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, todos los cuales están eventualmente sustituidos como se indica en la definición del grupo respectivo. Ejemplos de radicales de heterociclos saturados y parcialmente insaturados que pueden presentarse en los compuestos de la fórmula I, son azetidinilo, pirrolidinilo, incluido pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo, incluido 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, incluidos 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, incluidos morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepanilo, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolinilo, incluidos 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]ditianilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,3]dioxolanilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidrotienilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hexilo, incluidos 2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, incluidos 3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-

azabiciclo[2.2.1]heptilo, incluidos 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-ilo, todos los cuales están unidos a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo adecuado, y eventualmente están sustituidos como se indica en la definición del grupo respectivo.

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

Cuando un grupo oxo está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema en el que se fundamenta. Por consiguiente, un grupo CH_2 en una cadena o en un anillo se convierte, cuando está sustituido con oxo, es decir, mediante un átomo de oxígeno doblemente unido, en un grupo C(O) (= grupo C(=O)). Evidentemente, un grupo oxo no puede presentarse como sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como, por ejemplo, en un grupo fenilo. Cuando un átomo de azufre del anillo en un grupo heterocíclico puede portar uno o dos grupos oxo, se trata en el caso de que no porte un grupo oxo, de un átomo de azufre S no oxidado, o en el caso de que porte un grupo oxo, de un grupo S(O) (grupo sulfóxido, grupo S-óxido), o en el caso de que porte dos grupos oxo, de un grupo $S(O)_2$ (= grupo sulfona, grupo S,S-dióxido).

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. En relación con cada uno de los centros quirales, los compuestos de la fórmula I pueden presentarse, independientemente de cualquier otro centro quiral, en la configuración S o ampliamente en la configuración S, o en la configuración R o ampliamente en la configuración R o como mezcla del isómero S y del isómero R en relaciones arbitrarias. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereoisómeros posibles y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en todas las relaciones. Por consiguiente, compuestos de acuerdo con la invención que pueden existir como enantiómeros, pueden presentarse en forma pura en cuanto a los enantiómeros tanto como antípodas levógiros como también dextrógiros o en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones, incluidos racematos. En el caso de una isomería E/Z o bien isomería cis/trans, por ejemplo en dobles enlaces o anillos tales como anillos de cicloalquilo, la invención incluye tanto la forma E como la forma Z o bien la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las relaciones. En una forma de realización de la invención, en el caso de un compuesto que puede presentarse en dos o más formas estereoisómeras, puede tratarse de un estereoisómero individual puro o ampliamente puro. La preparación de estereoisómeros individuales puede tener lugar, por ejemplo, mediante separación de una mezcla de isómeros según métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de sustancias de partida estereoquímicamente unitarias en la síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Eventualmente, antes de una separación de estereoisómeros puede llevarse a cabo una derivatización. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de una sustancia de partida o de un producto intermedio en el transcurso de la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

Cuando los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios grupos de carácter ácido y/o básico, es decir, formadores de sales, la invención incluye también sus correspondientes sales fisiológica o toxicológicamente aceptables, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles (C_1-C_4), metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I y también profármacos y derivados de los compuestos de la fórmula I que, in vitro, no muestran necesariamente una acción farmacológica, pero que pueden transformarse in vivo en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

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

En el caso del grupo cicloalcanodiilo que representa X, en una forma de realización los grupos R^1O-C(O) y el anillo de fenilo están unidos a dos átomos de carbono del anillo, que se encuentran en la posición 1,2, la posición 1,3 o la posición 1,4 entre sí, en otra forma de realización, en la posición 1,2 o la posición 1,3 entre sí, en otra forma de realización la posición 1,2 entre sí, en otra forma de realización en la posición 1,4 entre sí. En una forma de realización, un grupo cicloalcano (C_3-C_7)-diilo, que representa X, es un grupo cicloalcano (C_3-C_6)-diilo, en otra forma de realización, es un grupo cicloalcano (C_3-C_4)-diilo, en otra forma de realización, es un grupo ciclopropanodiilo, en otra forma de realización, es un grupo ciclobutanodiilo, en otra forma de realización, es un grupo ciclopentanodiilo, en otra forma de realización, es un grupo ciclohexanodiilo. En una forma de realización, el número de los sustituyentes que eventualmente se presentan en X es 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra forma de realización es 0, 1, 2 ó 3, en otra forma de realización es 0, 1 ó 2, en otra forma de realización es 0 ó 1, en otra forma de realización es 1, y en otra forma de realización el grupo X no está sustituido con sustituyentes elegidos de alquilo (C_1-C_4), flúor e hidroxi. En una forma de realización, el número de los sustituyentes hidroxi en X no es mayor que 2, en otra forma de realización, no es mayor que 1. En una forma de realización, en un átomo de carbono individual en X no se presenta más de un sustituyente hidroxi.

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

En una forma de realización de la invención, los sustituyentes R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, se eligen de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro y ciano, en otra forma de realización, de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, amino y ciano, en otra forma de realización, de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)- y alquiloxi (C_1-C_4)-, en otra forma de realización, de hidrógeno, flúor, cloro, hidroxi, alquil (C_1-C_4)- y alquiloxi (C_1-C_4)-, en otra forma de realización, de hidrógeno, flúor, cloro y alquil (C_1-C_4)- y en otra forma de realización son hidrógeno o sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

En una forma de realización de la invención, R^{2c} es hidrógeno y R^{2a} y R^{2b}, independientemente uno de otro, se eligen de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro y ciano, estando todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor tal como se cumple en general para grupos alquilo. En una forma de realización, R^{2c} es hidrógeno y R^{2a} y R^{2b}, que están definidos como en la definición general, no se encuentran en el átomo de carbono del anillo del anillo de fenilo que está contiguo al átomo a través del cual el fenilo está unido al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I. En una forma de realización, los otros sustituyentes R^{2a} y R^{2b} se eligen de halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, amino, ciano, en otra forma de realización, de halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, en otra forma de realización, de halógeno y alquil (C_1-C_4)-, en donde en todas estas formas de realización, todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están eventualmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

En una forma de realización de la invención, los sustituyentes R^{2a}, R^{2b}, independientemente uno de otro, se eligen de halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro y ciano, y R^{2c} es hidrógeno.

En una forma de realización de la invención, los sustituyentes R^{2a}, R^{2b}, independientemente uno de otro, se eligen de alquil (C_1-C_4)- y R^{2c} es hidrógeno.

En una forma de realización de la invención, los sustituyentes R^{2a}, R^{2b}, independientemente uno de otro, son alquil (C_1-C_4)-, en donde R^{2a} y R^{2b} están unidos en las posiciones 2 y 6 al anillo de fenilo, y R^{2c} es hidrógeno.

En una forma de realización de la invención, los sustituyentes R^{2a}, R^{2b} son metil-, y R^{2a} y R^{2b} están unidos en las posiciones 2 y 6 al anillo de fenilo, y R^{2c} es hidrógeno.

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

En una forma de realización, R^3 se elige de cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, o R^3 representa una radical de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo, iguales o diferentes, que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes, y en otra forma de realización, R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, saturado o insaturado, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo, iguales o diferentes, que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes. En una forma de realización, el número de los heteroátomos del anillo en el anillo que representa R^3 es 0, 1, 2 ó 3, en otra forma de realización, 0, 1 ó 2, en otra forma de realización, 0 ó 1, en otra forma de realización, 0, en otra forma de realización, es 1, 2, 3 ó 4, en otra forma de realización, 1, 2 ó 3, en otra forma de realización, 1 ó 2, en otra forma de realización, 1. El radical del anillo que representa R^3 puede ser, por lo tanto, carbocíclico o heterocíclico. En una forma de realización, los heteroátomos del anillo en R^3 se eligen de N y

O, en otra forma de realización, de N y S, en otra forma de realización, de O y S, en otra forma de realización, representan N, en donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) tal como se presenta, por ejemplo, en heterociclos saturados o parcialmente insaturados o en anillos aromáticos de 5 miembros en heterociclos tales como pirrol o benzoimidazol, o no portan átomo de hidrógeno alguno y sustituyente alquilo (C_1-C_4) alguno, tal como se presenta en heterociclos aromáticos tales como, por ejemplo, imidazol o piridina. En un radical de un heterociclo que representa R^3, que contiene uno o varios átomos de azufre del anillo, uno de los átomos de azufre del anillo no está oxidado o porta uno o dos grupos oxo, y todos los otros átomos de azufre del anillo no están oxidados. El radical de un anillo monocíclico o bicíclico, que representa R^3, puede estar unido al grupo A a través de un átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo arbitrario adecuado. En una forma de realización, está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra forma de realización está unido a través de un átomo de carbono del anillo o entonces., cuando A representa NH, está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, y en otra forma de realización, está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo. El radical de un anillo monocíclico o bicíclico, que representa R^3, puede estar insaturado, y en este caso contener 1, 2, 3, 4 ó 5 o 1, 2, 3 ó 4 o 1, 2 ó 3 o 1 ó 2 o 1 dobles enlaces en el anillo, y en cada uno de los dos anillos puede ser aromático o no aromático, o puede ser saturado, y en este caso puede no contener dobles enlaces en el anillo. En una forma de realización, el radical de anillo, que represneta R^3 , es saturado o aromático, en otra forma de realización está saturado, y en otra forma de realización es aromático. En una forma de realización, el radical del anillo de 3 miembros o de 4 miembros, que representa R^3, está saturado. Cuando R^3 no contiene átomos de nitrógeno del anillo que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), puede o bien pueden estar presentes un átomo de niitrógeno del anillo de este tipo o bien dos átomos de niitrógeno del anillo de este tipo. En una forma de realización, el número de los sustituyentes R^{31} facultativos en átomos de carbono del anillo en el anillo que representa R^3 es de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en otra forma de realización es de 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra forma de realización es de 1, 2, 3 ó 4, en otra forma de realización es de 1, 2 ó 3, en otra forma de realización es de 1 ó 2, en otra forma de realización es de 1.

El anillo, que puede representar R^3, puede ser de 3 miembros, de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros. En una forma de realización, R^3 es de 4 miembros a 10 miembros, en otra forma de realización es de 4 miembros a 9 miembros, en otra forma de realización es de 4 miembros a 8 miembros, en otra forma de realización es de 4 miembros a 7 miembros, en otra forma de realización es de 5 miembros a 7 miembros, en otra forma de realización es de 5 miembros o 6 miembros, en otra forma de realización es de 6 miembros, en otra forma de realización es de 8 miembros a 10 miembros, en otra forma de realización es de 9 miembros a 10 miembros. En una forma de realización un anillo de 3 miembros, que representa R^3, no contiene heteroátomos del anillo. En una forma de realizáción, R^3 es monocíclico, en otra forma de realización es bicíclico. En una forma de realizáción, un grupo bicíclico que representa R^3, es al menos de 7 miembros. Entre otros, el radical de un anillo, que representa R^3, puede ser un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un radical de un grupo heterocíclico insaturado, aromático o no aromático, o un radical de un grupo heterocíclico saturado, todos los cuales están eventualmente sustituidos en átomos de carbono del anillo y átomos de nitrógeno del anillo tal como se indican en relación con R^3. En la medida en que sea aplicable, todas las explicaciones arriba indicadas en relación con grupos de este tipo son válidas de manera correspondiente para R^3. Otro ejemplo de grupos que pueden representar, R^3, son grupos cicloalquenilo tales como grupos cicloalquenilo (C_5-C_7), que pueden estar unidos a través de un átomo de carbono del anillo arbitrario y eventualmente están sustituidos como se indica en relación con R^3. En una forma de realización, sustituyentes R^{31} facultativos en un grupo cicloalquenilo que representa R^3 se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4). En una forma de realización, los grupos cicloalquenilo contienen un doble enlace en el anillo, el cual puede presentarse en una posición arbitararia. Ejemplos de cicloalquenilo son ciclopentenilo, incluido ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexenilo, incluido ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo, y cicloheptenilo, incluido ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclopent-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Ejemplos de radicales de anillos, de los que se elige R^3 en una forma de realización de la invención, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, oxetanilo, incluido oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo, incluido tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofenilo, incluido tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidropyranilo, incluido tetrahidropiran-4-ilo, azetidinilo, incluido azetidin-1-ilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, incluido morfolin-1-ilo, tiomorfolinilo, furanilo, incluido furan-3-ilo, tiopfenilo, incluido tiofen-3-ilo, pirazolilo, incluido pirazol-3-ilo, imidazolilo, tiazolilo, incluido tiazol-2-ilo piridinilo, incluido piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, piridazinilo, incluido pìridazin-3-ilo, en donde en todos ello, en la medida en que sea aplicable, uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y en donde todos ellos están eventualmente sustituidos en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes y en donde en todos ellos, en la medida en que sea aplicable, un átomo de azufre del anillo puede no estar oxidado, es decir, puede presentarse como átomo de azufre, o puede portar uno o dos grupos oxo, es decir, puede presentarse en forma de un sulfóxido o una sulfona.

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

en donde en todas estar formas de realización el anillo monocíclico contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes, que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4) y uno o dos de los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en donde el fenilo, el piridinilo y el radical de un anillo eventualmente en uno o varios átomos de carbono del anillo están sustituidos con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes y en donde piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. En una forma de realización, R^3 representa fenilo, que eventualmente está sustituido con uno o varios sustituyentes R^{31} iguales o diferentes.

En una forma de realización de la invención, R^{31} se elige de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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 forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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 forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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 forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, amino, alquil (C_1-C_4)-amino y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquiloxi (C_1-C_4) y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi y alquiloxi (C_1-C_4), en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquiloxi (C_1-C_4), en otra forma de realización de flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi y alquiloxi (C_1-C_4), en donde en todas estas formas de realización, todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor.

En una forma de realización, los sustituyentes R^{31} facultativos en el radical de un anillo aromático, que representa R^3, por ejemplo en un grupo fenilo o grupo piridinilo, que representa R^3, se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, alquil (C_1-C_4)-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 forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))aminosulfonilo, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino, ciano y aminosulfonilo, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), amino, alquil (C_1-C_4)-amino y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquiloxi (C_1-C_4) y di(alquil (C_1-C_4))amino, en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi y alquiloxi (C_1-C_4), en otra forma de realización de halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquiloxi (C_1-C_4), en otra forma de realización de flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi y alquiloxi (C_1-C_4), en donde en todas estas formas de realización, todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor.

En una forma de realización, los sustituyentes R^{31} facultativos en el radical de un anillo saturado o no aromático insaturado, que representa R^3, se eligen de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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 forma de realización, de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), oxo, amino, alquil (C_1-C_4)-amino, di(alquil (C_1-C_4))amino y ciano, en otra forma de realización, de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4) y oxo, en otra forma de realización, de halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4) y oxo, en otra forma de realización, de flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4) y oxo, en otra forma de realización, de alquilo (C_1-C_4), hidroxi y oxo, en otra forma de realización, de alquilo e hidroxi, y en otra forma de realización, representan alquilo (C_1-C_4), en donde en todas estas formas de realización, todos los grupos alquilo, independientemente uno de otro, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor. Cuando el radical de un anillo que representa R^3 contiene grupos oxo como sustituyentes R^{31}, en una forma de realización no se presentan más de dos sustituyentes oxo de este tipo, y en otra forma de realización no se presentan más de un sustituyente oxo de este tipo.

En una forma de realización de la invención, los heteroátomos del anillo en Het se eligen de N y O, en otra forma de realización, de O y S, en otra forma de realización, representan átomos de O. En otra forma de realización, el número de los heteroátomos del anillo en Het es 1. En otra forma de realización, dos átomos de oxígeno del anillo en Het no se presentan en posiciones contiguas en el anillo, en otra forma de realización dos heteroátomos del anillo elegidos de O y S no se presentan en posiciones contiguas en el anillo, en otra forma de realización dos heteroátomos del anillo no se presentan en posiciones contiguas en el anillo. Átomos de nitrógeno del anillo en Het portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente tal como se indica. En una forma de realización, los sustituyentes facultativos en átomos de nitrógeno del anillo en Het son sustituyentes alquilo (C_1-C_4). En una forma de realización, los sustituyentes facultativos en átomos de nitrógeno del anillo y átomos de carbono del anillo en Het son

sustituyentes alquilo (C_1-C_4). En una forma de realización, el número de sustituyentes facultativos en Het es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra forma de realización es 1, 2, 3 ó 4, en otra forma de realización es 1, 2 ó 3, en otra forma de realización es 1 ó 2, en otra forma de realización es 1. Het puede estar unido a través de un sistema de átomos de carbono del anillo adecuado arbitrario. En una forma de realización, Het está unido a través de un sistema de átomos de carbono del anillo, que no está contiguo a un heteroátomo del anillo. Het puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. En una forma de realización, Het es de 4 miembros o de 5 miembros, en otra forma de realización, es de 5 miembros a 7 miembros, en otra forma de realización, es de 5 miembros o 6 miembros, en otra forma de realización, es de 4 miembros. Ejemplos de Het, de los que Het se elige en una forma de realización, son oxetanilo, incluidos oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo, incluidos tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo, incluidos tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepanilo, incluidos oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo, incluidos [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxanilo, incluidos [1,4]dioxan-2-ilo, tietanilo, incluidos tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahidrotiofenilo, incluidos tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrotiopiranilo, incluidos tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, [1,4]ditianilo, incluido [1,4]ditian-2-ilo, azetidinilo, incluidos azetidin-2-ilo y azetidin-3-ilo, pirrolidinilo, incluidos pirrolidinil-2-ilo y pirrolidinil-3-ilo, piperidinilo, incluidos piperidinil-2-ilo, piperidinil-3-ilo y piperidinil-4-ilo, azepanilo, incluido azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, oxazolidinilo, incluidos oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-4-ilo y oxazolidin-5-ilo, tiazolidinilo, incluidos tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-4-ilo y tiazolidin-5-ilo, morfolinilo, incluidos morfolin-2-ilo y morfolin-3-ilo, tiomorfolinilo, incluidos tiomorfolin-2-ilo y tiomorfolin-3-ilo, todos los cuales están eventualmente sustituidos tal como se indica con relación a Het.

Objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en donde uno o varios elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes y números están definidos tal como se definen en una de las formas de realización o definiciones de elementos indicadas o poseen uno o varios de los significados específicos que se indican aquí como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o varias formas de realización y/o definiciones y/o significados específicos de los elementos indicados son objeto de la presente invención. También en relación con todos los compuestos de fórmula I de este tipo, son objeto de la presente invención todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en relación arbitraria y sus sales fisiológicamente aceptables y los solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Un ejemplo de compuestos de acuerdo con la invención que, en relación con elementos estructurales arbitrarios tal como se definen en las formas de realización indicadas de la invención o definiciones de elementos de este tipo, y que son objeto de la invención, son compuestos de la fórmula I, en donde

R^3 se elige de alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

Het representa un radical de un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo del anillo que se elige de N, O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, estando sustituido el radical de un heterociclo eventualmente con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

y todos los otros grupos y números están definidos como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o de una de las formas de realización indicadas de la invención o definiciones de elementos estructurales.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde uno o varios radicales tienen los siguientes significados:

A O o S;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro o ciano;

R^1 hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

R^3 alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- o Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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, nitro, ciano, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo o di(alquil (C_1-C_4))-aminosulfonilo;

Het un radical de un heterociclo saturado, de 4 miembros a 6 miembros, monocíclico, saturado, que contiene 1 heteroátomo del anillo que se elige de N, O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en donde el radical de un heterociclo está eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

m 0, 1 ó 2;

en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, alquenilo, alquenodiilo, alquinilo y alquinodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios sustituyentes flúor.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde uno o varios radicales tienen los siguientes significados:

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)- o alquiloxi (C_1-C_4);

R^3 alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- o Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 0 y 1, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi o alquiloxi (C_1-C_4);

Het un radical de un heterociclo saturado, de 4 miembros a 6 miembros, monocíclico, que contiene 1 heteroátomo del anillo que se elige de O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en donde el radical de un heterociclo está eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo y cicloalcanodiilo, C_uH_{2u}- y C_vH_{2v}-, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde uno o varios radicales tienen los siguientes significados:

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)- o alquiloxi (C_1-C_4);

R^3 un radical de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que contiene 0 ó 1 heteroátomo del anillo que se elige de N, O y S, en donde un átomo de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y un átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi o alquiloxi (C_1-C_4);

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios sustituyentes flúor.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde uno o varios radicales tienen los siguientes significados:

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2c} hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente uno de otro, alquil (C_1-C_4)-;

R^3 fenilo, en donde el anillo de fenilo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi o alquiloxi (C_1-C_4);

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios sustituyentes flúor.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde uno o varios radicales tienen los siguientes significados:

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2c} hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente uno de otro, alquil (C_1-C_4)-, en donde R^{2a} y R^{2b} están unidos en las posiciones 2 y 6 del anillo de fenilo;

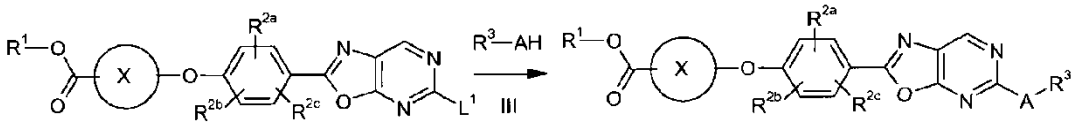
R^3 fenilo, en donde el anillo de fenilo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno.

Asimismo se cumple también, en relación con todos los compuestos específicos divulgados en esta memoria, tales como los compuestos de ejemplos que representan formas de realización de la invención, en los que los diferentes grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I poseen los significados específicos presentes en el respectivo compuesto específico, que son objeto de la presente invención en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias y/o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria y en forma de sus sales fisiológicamente aceptables y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de compuestos de este tipo o sales de este tipo. Independientemente de si un compuesto específico se divulga en esta memoria como compuesto libre y/o como sal específica, es objeto de la invención tanto en forma del compuesto libre como también en forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y en el caso de una divulgación de una sal específica, adicionalmente en forma de esta sal específica y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de un compuesto de este tipo o sales de este tipo. Por consiguiente, objeto de la invención es también un compuesto de la fórmula I que se elige de uno o varios de los compuestos de fórmula I específicos divulgados en esta memoria, incluidos los compuestos de ejemplos recogidos más adelante, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos y los solvatos fisiológicamente aceptables de un compuesto de este tipo o sales de este tipo, siendo objeto de la invención el compuesto de la fórmula I en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o como mezcla de formas estereoisómeras en relación arbitraria, en la medida en que sea aplicable. Como ejemplo, se menciona un compuesto de la fórmula I o un solvato fisiológicamente aceptable, que se elige de

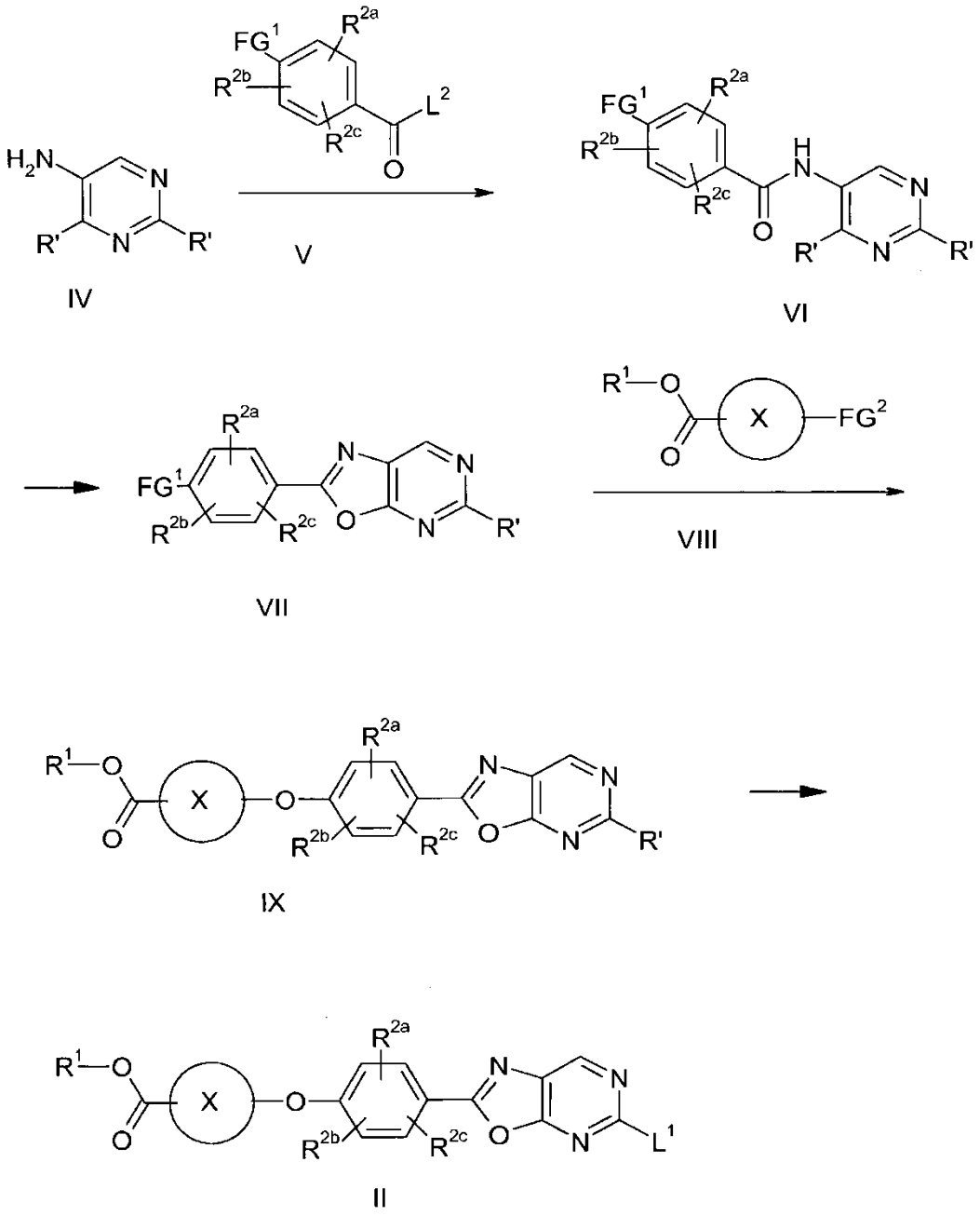
ácido 3-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico, ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico,
en donde un compuesto tal como, por ejemplo, ácido 3-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico o ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico, que pueden presentarse en configuración cis o configuración trans, en configuración cis y en configuración trans y como mezcla de las formas isómeras en relación arbitraria es objeto de la invención.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, según los cuales se pueden obtener los compuestos y que se esbozan en lo que sigue. En el caso de un procedimiento, un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula I,



en donde los grupos A, X, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^3 en los compuestos de las fórmulas II y III están definidos como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden presentarse grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se transforma en el grupo definitivo. El grupo L^1 en los compuestos de la fórmula II es un grupo lábil, el cual puede ser intercambiado en una reacción de sustitución aromática, nucleófila, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo sulfóxido o un grupo sulfona, por ejemplo un grupo de la fórmula -S(O)-Alk o -$S(O_2)$-Alk, en donde Alk es un grupo alquilo (C_1-C_4) por ejemplo metilo o etilo. La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de sustitución aromática, nucleófila en el átomo de carbono en la posición 5 del anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, es decir, en la agrupación pirimidina, y puede llevarse a cabo bajo condiciones estándares para reacciones de este tipo que son bien conocidas por el experto en la materia. En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o 1,2-dimetoxietano (DME), una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amina tal como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP) o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20ºC hasta aproximadamente 160ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40ºC hasta aproximadamente 100ºC, en función de las particularidades del caso respectivo. En general, es favorable, con el fin de aumentar la nucelofilia del compuesto de la fórmula III, añadir una base, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalinotérreo tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógeno-carbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula III también puede ser tratado, antes de la reacción con el compuesto de la fórmula II, por separado con una base y puede ser transformado en una sal.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III se pueden obtener según modos de proceder descritos en la bibliografía o basándose en ellos, y en muchos casos se pueden adquirir en el comercio. Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacción de un derivado de 5-amino-pirimidina de la fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, ciclación del último compuesto bajo formación del sistema de anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina para dar un compuesto de la fórmula VII e introducción de la agrupación R^1O-C(O)-X- en el compuesto de la fórmula VII mediante reacción con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula IX que, en función del significado de R' y L^1, ya puede ser un compuesto de la fórmula II, y eventualmente modificación del grupo R' en el compuesto de la fórmula IX, obteniéndose un compuesto de la fórmula II.



Los grupos X, R^1, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} en los compuestos de las fórmulas V, VI, VIII y IX están definidos como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se transforma en el grupo definitivo. El átomo de oxígeno entre el anillo X y el grupo fenileno es componente del grupo FG^1 o FG^2 en los compuestos de las fórmulas VII y VIII,de modo que después de la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII, cualesquiera partes de los grupos FG^1 y FG^2, que permanecen en el compuesto de la fórmula IX, forman juntas el éter deseado. Así, por ejemplo, el grupo FG^2 puede ser un grupo hidroxi, y el grupo FG^1 en el compuesto de la fórmula VII es asimismo un grupo hidroxi, cuyo átomo de oxígeno, junto con la parte de alcanodiilo, después de la eterificación del compuesto de la fórmula VII, forma con el compuesto de la fórmula VIII el grupo alcanodiiloxi deseado.

Los grupos FG^1 y FG^2 en los compuestos de las fórmulas V, VI, VII y VIII son grupos funcionales que son adecuados para el tipo de acoplamiento utilizado para la formación del éter deseado en la parte de los grupos FG^1 y FG^2 que permanece en el compuesto de la fórmula IX. Por ejemplo, cuando el grupo X es unido a través de una reacción de sustitución nucleófila a un átomo de oxígeno en el grupo FG^1 en la fórmula VII, tal como se menciona arriba, en el caso de FG^2 se puede tratar de un grupo lábil tal como un átomo de halógeno tal como, cloro, bromo o yodo, o de un grupo sulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o toluensulfoniloxi.

El grupo FG^1 en los compuestos de las fórmulas V, VI y VII puede estar presente también en forma protegida o en forma de un grupo precursor que posteriormente se transforma en el grupo que reacciona en el compuesto de la fórmula VII con el compuesto de la fórmula VIII. Así, por ejemplo, un grupo hidroxi que en el compuesto de la fórmula VII representa FG^1, puede estar presente en los compuestos de las fórmulas V y VI en forma protegida, por ejemplo en forma de un grupo hidroxi eterificado tal como un bencil-éter, o un alquil-éter tal como un metil-éter. Éteres de este tipo pueden disociarse según métodos bien conocidos por el experto en la materia. Una recopilación de métodos para disociación de grupos protectores se encuentra en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, Protecting Groups (editorial Thieme, 1994), o T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999).

El grupo L^2 en los compuestos de la fórmula V puede ser un grupo lábil sustituible de forma nucleófila y puede ser, en particular, un átomo de halógeno tal como cloro o bromo y el compuesto de la fórmula V puede ser, por consiguiente, un haluro de ácido carboxílico. El compuesto de la fórmula V puede ser, por ejemplo, también un anhídrido de ácido carboxílico. Los grupos R' en los compuestos de las fórmulas IV, VI y IX pueden ser un grupo hidroxi o un átomo de halógeno tal como cloro y bromo. Compuestos que se presentan en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, tal como el compuesto de la fórmula IV, también pueden presentarse en otra forma tautómera, por ejemplo en la forma ceto, cuando los grupos R' en el compuesto de la fórmula IV son grupos hidroxi. Compuestos que se presentan en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluidos compuestos de partida, productos intermedios y productos, también pueden emplearse o bien obtenerse en forma de una sal.

La reacción de los compuestos de las fórmulas IV y V puede llevarse a cabo bajo condiciones estándares 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 lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10ºC hasta aproximadamente 40ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0ºC hasta aproximadamente 30ºC. En general, la reacción se lleva a cabo bajo la adición de una base, por ejemplo de una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o de una base inorgánica tal como de un hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidrógeno-carbonato de sodio. La reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII se lleva a cabo, por lo general, en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, o un éter tal como THF, dioxano o DME, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20ºC hasta aproximadamente 80ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40ºC hasta aproximadamente 80ºC, en presencia de una base, por ejemplo de un alcóxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio o terc.-butóxido de potasio.

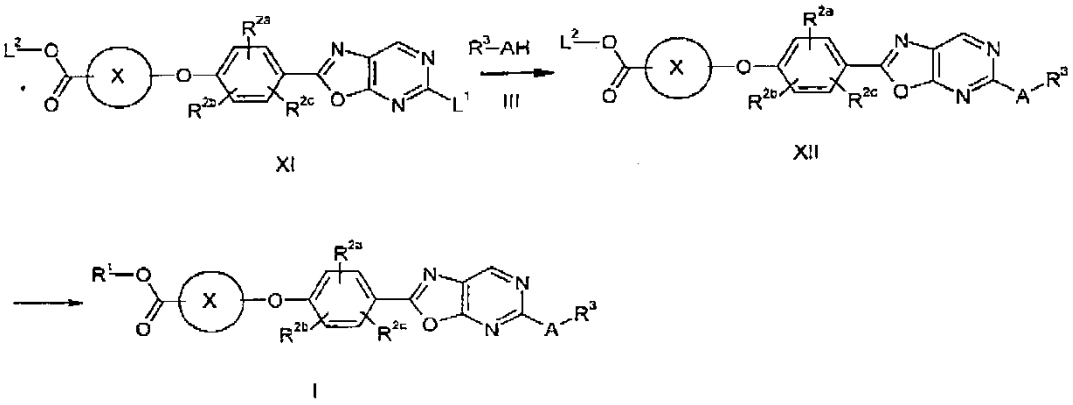
Cuando el grupo R' en el compuesto de la fórmula VI representa hidroxi, la ciclación del compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto de la fórmula VII puede llevarse a cabo de manera favorable en presencia de un agente halogenante tal como de un haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo, o de una mezcla de los mismos, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, a temperaturas de aproximadamente 20ºC hasta aproximadamente 100ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50ºC hasta aproximadamente 80ºC. Cuando el grupo R' en el compuesto de la fórmula VI representa halógeno tal como cloro, la ciclación del compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto de la fórmula VII puede llevarse a cabo de forma térmica, por ejemplo mediante calentamiento del compuesto de la fórmula VI en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, por ejemplo tolueno, xileno o clorobenceno, o una amida, por ejemplo DMF, DMA o NMP, o un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 100ºC hasta aproximadamente 200ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 120ºC hasta aproximadamente 180ºC, eventualmente bajo presión y eventualmente en presencia de una base tal como de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o de una base inorgánica, por ejemplo de un hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidrógeno-carbonato de sodio. La ciclación térmica puede llevarse a cabo favorablemente en un reactor de microondas.

El acoplamiento de compuestos de la fórmula VIII con compuestos de la fórmula VII puede llevarse a cabo mediante reacciones de diferentes tipos tal como ya se ha indicado arriba, por ejemplo a través de una reacción de alquilación. Así, el grupo fenileno en el compuesto de la fórmula VII puede por ejemplo alquilarse, cuando porta un grupo hidroxi que representa FG^1, utilizando un compuesto de la fórmula VIII, en la que FG^2 representa un grupo lábil adecuado para reacciones de sustitución nucleófilas tal como un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi o toluensulfoniloxi. La reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del compuesto de la fórmula VIII que porta el grupo FG^2 puede llevarse a cabo bajo condiciones estándares para reacciones de este tipo que son bien conocidas por el experto en la materia. Por lo general, la reacción, en función de las particularidades del caso respectivo, se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, un alcohol tal como metanol, etanol

o isopropanol, una cetona tal como acetona o butan-2-ona, un éster tal como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20ºC hasta aproximadamente 100ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40ºC hasta aproximadamente 80ºC. Por lo general, es favorable, para aumentar la nucleofilia del compuesto de la fórmula XIII y/o para la unión de un ácido que es liberado durante la reacción, añadir una base, por ejemplo una base, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como hidruro, hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógeno-carbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula VII, en donde FG^1 representa hidroxi, también puede ser tratado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula VIII, por separado con una base y puede ser transformado en una sal. Un compuesto de la fórmula VII, en donde FG^1 representa hidroxi, puede transformarse en un compuesto de la fórmula IX no sólo mediante reacción con un compuesto de la fórmula VIII, en donde FG^2 representa un grupo lábil tal como se ha indicado, sino también mediante reacción con el correspondiente alcohol, es decir, con un compuesto de la fórmula VIII, en donde FG^2 representa hidroxi, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisobutilo y de una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter tal como THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

El compuesto de la fórmula IX puede ser ya un compuesto de la fórmula II y emplearse en la reacción con el compuesto de la fórmula III cuando se haya obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VI, en donde R' representa halógeno tal como cloro, y el átomo de halógeno no haya sido reemplazado en el transcurso de la síntesis, por ejemplo mediante un grupo hidroxi durante el tratamiento cuando haya sido obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VI, en donde R' representa hidroxi y simultáneamente con la ciclación el segundo grupo hidroxilo se haya halogenado en el compuesto de la fórmula VI, por ejemplo sea reemplazado por un átomo de cloro tal como puede suceder en el caso de la ciclación con ayuda de un haluro de fósforo. Cuando un compuesto de la fórmula VII, en donde R' representa hidroxi, se obtiene como producto de ciclación, el grupo hidroxi en el compuesto de la fórmula IX puede transformarse bajo condiciones estándares en un grupo lábil, por ejemplo mediante tratamiento con un agente halogenante tal como un haluro de fósforo en un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, o mediante tratamiento con un cloruro de sulfonilo o anhídrido de ácido sulfónico en un grupo sulfoniloxi conforme a los datos anteriores. En función de las particularidades del caso especial, tal como la reactividad del compuesto específico de la fórmula III que se ha de hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula II, puede ser también ventajoso modificar el grupo R' en un compuesto de la fórmula IX, incluso cuando en este caso se trate ya de un grupo lábil. De esta forma, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IX, en donde R' representa halógeno tal como cloro se puede transformar mediante tratamiento con un ácido alcanosulfínico de la fórmula Alk-S(O)-OH, en donde Alk representa alquilo (C_1-C_4), en un compuesto de la fórmula II, en donde L^1 representa el grupo -$S(O)_2$-Alk, y que luego se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III. Una transformación de este tipo se lleva a cabo, por lo general, en presencia de una base tal como de un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógeno-carbonato de sodio, en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20ºC hasta aproximadamente 150ºC, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50ºC hasta aproximadamente 120ºC. Un ácido alcanosulfínico puede también tratarse, antes de la reacción con el compuesto de la fórmula IX por separado con una base y transformarse en una sal.

La secuencia de las etapas en la preparación de los compuestos de la fórmula I se puede también modificar y, por ejemplo, se puede introducir el grupo -A-R^3 en una etapa anterior mediante reacción de un compuesto de la fórmula VII, en donde R' representa un grupo lábil, o mediante reacción de un compuesto de la fórmula VII que contiene el grupo L^1 conforme a la definición anterior, que ha sido obtenido mediante transformación del grupo R' en el grupo L^1 a partir de un compuesto de la fórmula VII, con un compuesto de la fórmula III, y el producto obtenido se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII para dar el compuesto de la fórmula I. Las explicaciones anteriores para la reacción del compuesto de las fórmulas II y III y la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII son válidas de manera correspondiente para las correspondientes etapas de reacción en el caso de una síntesis de este tipo de los compuestos de la fórmula I.



XI XII I

De manera correspondiente, también se puede variar la secuencia de las etapas al concluir la síntesis de compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, R^1 puede presentarse durante la síntesis arriba descrita como grupo lábil L^2 en el compuesto XII que se separa en la última etapa de síntesis, con el fin de liberar el grupo R^1. Por ejemplo, L^1 es un grupo bencilo que es disociado con condiciones adecuadas, por ejemplo una hidrogenación. Una recopilación de grupos protectores, métodos para la disociación de grupos protectores se encuentra en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, Protecting Groups (editorial Thieme, 1994), o T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999).

Otros compuestos de la fórmula I se pueden obtener a partir de compuestos adecuados, preparados según los procedimientos arriba descritos, mediante funcionalización o modificación de grupos funcionales contenidos según modos de proceder estándares, por ejemplo mediante esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, transformación en sales, entre otros. Así, por ejemplo, un grupo hidroxi que puede ser liberado a partir de un grupo éter mediante disociación del éter o, por ejemplo, con ayuda de tribromuro de boro, o a partir de un grupo hidroxi protegido mediante desprotección, puede esterificarse o eterificarse para formar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico. Eterificaciones de grupos hidroxi pueden llevarse a cabo de manera favorable mediante alquilación con el compuesto halogenado respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base, por ejemplo de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente inerte, por ejemplo una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona o con el alcohol respectivo bajo las condiciones arriba indicadas de la reacción de Mitsunobu. Un grupo hidroxi puede transformarse, mediante tratamiento con un agente halogenante, en un haluro. Un átomo de halógeno puede ser reemplazado en una reacción de sustitución, en la que se puede tratar también de una reacción catalizada por metales de transición, por diferentes grupos. Un grupo nitro puede reducirse en un grupo amino, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse, bajo condiciones estándares para la alquilación, por ejemplo mediante reacción con un compuesto halogenado o mediante aminación reductiva de un compuesto de carbonilo, o para la acilación o sulfonilación, por ejemplo mediante reacción con un derivado de ácido carboxílico reactivo tal como un cloruro de ácido o anhídrido o un cloruro de ácido sulfónico o con un ácido carboxílico activado que se puede obtener a partir del ácido carboxílico, por ejemplo mediante tratamiento con un agente de acoplamiento tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloruro 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)metilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) o tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilaminometilen)dimetilamonio (TBTU). Un grupo éster del ácido carboxílico puede hidrolizarse bajo condiciones de carácter ácido o básico para formar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede ser activado tal como se menciona arriba o puede ser transformado en un derivado reactivo y puede ser hecho reaccionar con un alcohol o una amina o amoníaco para formar un éster o amida. Una amida primaria puede deshidratarse para formar 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 en una agrupación sulfóxido S(O) o una agrupación sulfona $S(O)_2$. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona pueden reducirse en un alcohol, por ejemplo con ayuda de un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio.

Todas las reacciones utilizadas en la síntesis arriba descritas de los compuestos de la fórmula I son en sí bien conocidas por el experto en la materia y pueden llevarse a cabo bajo condiciones estándares conforme o en analogía a los modos de proceder descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), editorial Thieme, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. En caso de que se desee, los compuestos de la fórmula I obtenidos, así como posibles compuestos intermedios, pueden purificarse según modos de proceder de purificación habituales, por ejemplo mediante recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida y productos intermedios empleados en las síntesis arriba descritas que contienen un grupo de carácter ácido o básico, también pueden emplearse en forma de sales, y todos los productos intermedios y productos diana definitivos pueden también obtenerse en forma de sales. Asimismo, como ya se ha mencionado, en función de las circunstancias del

caso respectivo, para evitar un transcurso indeseado de una reacción o de reacciones secundarias en el transcurso de la síntesis de un compuesto, es generalmente necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales mediante la introducción de grupos protectores y desprotegerlos de nuevo en una etapa posterior de la síntesis o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que posteriormente se transforman en los grupos funcionales deseados. Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar grupos protectores amino, en los que se puede tratar de grupos acilo o grupos alquiloxicarbonilo, por ejemplo de un grupo terc.-butiloxicarbonilo (= Boc) que puede ser disociado mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloxicarbonilo que puede ser disociado mediante hidrogenación catalítica, o un grupo fluoren-9-ilmetoxicarbonilo que puede ser disociado mediante tratamiento con piperidina, y grupos protectores de grupos ácido carboxílico que pueden ser protegidos como grupos éster tales como éster terc.-butílico que pueden ser desprotegidos mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencílicos que pueden ser desprotegidos mediante hidrogenación catalítica. Como ejemplos de un grupo precursor se puede mencionar el grupo nitro que puede ser transformado mediante reducción, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, en un grupo amino. Estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores de este tipo, que son adecuados en un caso determinado, son conocidas por el experto en la materia.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y productos intermedios que se presentan en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluidos los compuesto de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII, en donde A, X, R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R', FG^1, FG^2, L^1 y L^2 están definidos como arriba, en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o en una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria y sus sales y solvatos de compuestos de este tipo y sales de este tipo y su uso como productos intermedios. La invención abarca también todas las formas tautómeras de los productos intermedios y compuestos de partida. Todas las explicaciones y formas de realización indicadas arriba con relación a los compuestos de la fórmula I son válidas de manera correspondiente también para los productos intermedios y compuestos de partida. Objeto de la invención son, en particular, los nuevos compuestos de partida específicos y productos intermedios dados a conocer en esta memoria. Independientemente de sí se dan a conocer como compuesto libre y/o como sal específica, son objeto de la invención tanto en forma de los compuestos libres como también en forma de sus sales y, en el caso de la divulgación de una sal específica, adicionalmente en forma de esta sal específica y en forma de solvatos de compuestos de este tipo o sales de este tipo.

Los compuestos de la fórmula I, eventualmente en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, pueden ser administrados a animales, preferiblemente mamíferos, incluido el hombre, como productos farmacéuticos por sí solos o en mezclas entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. La administración puede llevarse a cabo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos con película, grageas, granulados, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones, incluidas disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, zumos, gotas, jarabes, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones para la inyección o infusión subcutánea, intramuscular o intravenosa, en particular disoluciones acuosas. Los compuestos de la fórmula I pueden además de ello utilizarse en modo de la aportación local de medicamentos, por ejemplo en stents revestidos para impedir o reducir la restenosis de stent o mediante la aplicación local con la ayuda de un catéter. La forma de administración adecuada depende, entre otros, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

La administración de los compuestos de la fórmula I puede tener lugar también por vía tópica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para la aplicación tópica sobre la piel se presentan en forma de pomada, crema, loción, pasta, gel, hidrogel, spray, aerosol o aceite. Como soportes pueden utilizarse vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El principio activo está presente, por lo general, en una concentración de 0,0001 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,0005 a 2%.

En una forma de realización, el preparado tópico está presente en forma de gel.

En otra forma de realización, la formulación tópica se presenta en forma de hidrogel. Por un hidrogel se entiende un polímero con contenido en agua, pero insoluble en agua, cuyas moléculas están enlazadas químicamente, p. ej., mediante enlaces covalentes o iónicos, o físicamente, p. ej., mediante el enredo de cadenas poliméricas, para formar una red tridimensional. Mediante componentes poliméricos hidrófilos incorporados, se expanden en agua bajo un aumento considerable del volumen, pero sin perder su conexión material. Un hidrogel se compone, por ejemplo, de un disolvente hidrófilo (p. ej., agua), un agente humectante (p. ej., glicerol) y un formador de gel (p. ej., croscarmelosa sódica).

Los siguientes Ejemplos muestran preparados de gel adecuados:

Ejemplo de preparación 1

Compuesto del Ejemplo 1	0,0004%
Glicerol al 85%	10%
Metilparabeno	0,2%

Propilparabeno	0,03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	c.s. (para ajustar a pH 7,5)
Agua	hasta 100%

Ejemplo de preparación 2

Compuesto del Ejemplo 1	0,04%
Glicerol al 85%	10%
Metilparabeno	0,2%
Propilparabeno	0,03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	c.s. (para ajustar a pH 7,5)
Agua	hasta 100%

Ejemplo de preparación 3

Compuesto del Ejemplo 1	0,0004%
PEG400	10%
Metilparabeno	0,2%
Propilparabeno	0,03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	c.s. (para ajustar a pH 7,5)
Agua	hasta 100%

Ejemplo de preparación 4

Compuesto del Ejemplo 1	0,04%
PEG400	10%
Metilparabeno	0,2%
Propilparabeno	0,03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	c.s. (para ajustar a pH 7,5)
Agua	hasta 100%

Los hidrogeles son un preparado para la aplicación dérmica. Los hidrogeles pueden aplicarse sobre zonas abiertas de la herida. Los hidrogeles contienen la sustancia medicamentosa en forma disuelta, con lo cual se garantiza una rápida penetración en la piel y el tejido.

Mediante un proceso de preparación aséptico se garantiza que mediante la aplicación del medicamento no accedan a la herida impurezas microbiológicas adicionales. En una forma de realización se incorporan adicionalmente en el hidrogel agentes conservantes (metilparabenos y propilparabenos), con el fin de mantener baja la carga de gérmenes.

En una forma de realización, el hidrogel contiene los compuestos de la ´formula I en concentraciones de 0,04 - 0,0004% (m/m).

El hidrogel aséptico se almacena en recipientes estériles adecuados. En una forma de realización, el hidrogel se almacena en recipientes estériles de polipropileno.

La cantidad de un compuesto de fórmula I y/o de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables en las composiciones farmacéuticas se encuentra normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 800 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg por dosis unitaria, pero, en función de la composición farmacéutica, también puede ser mayor. Las composiciones farmacéuticas contienen, por norma general, aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 90% en peso del compuesto de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de manera en sí conocida. Para ello, uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables se llevan, junto con una o más sustancias de soporte farmacéuticas o vehículos y/o aditivos o sustancias auxiliares, sólidos o líquidos, y luego, cuando se desea un medicamento de combinación, otros compuestos farmacológicamente activos con efecto terapéutico o profiláctico, a una forma adecuada para la administración y dosificación que luego se puede utilizar en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias de soporte y aditivos pueden utilizarse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas, que no reaccionan de manera indeseada con los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables. Como ejemplos de tipos de aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar agentes deslizantes, sustancias conservantes, espesantes, estabilizadores, disgregantes, humectantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir sobre la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sustancias saporíferas y sustancias aromáticas. Ejemplos de sustancias de soporte y aditivos son agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o glicerol, polioles, manita, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa, glucosa, sacarosa o almidón, tal como almidón de maíz, ácido esteárico y sales del ácido esteárico tales como estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua con uno o varios disolventes orgánicos tales como mezclas de agua con alcoholes. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados obtenidos se pueden utilizar, por ejemplo, para la preparación de composiciones para inyección. La dosificación de un compuesto de la fórmula I a administrar y/o de una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo depende del caso particular y, como es habitual, para conseguir un efecto óptimo ha de adaptarse por parte del médico según las reglas y modos de proceder habituales a las circunstancias individuales. Así, por ejemplo, depende del tipo y gravedad del trastorno a tratar, del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del hombre o animal a tratar, de la eficiencia y duración del efecto del compuesto utilizado, de si el tratamiento es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o es profiláctico, o de si, junto a un compuesto de la fórmula I, se administran otros principios activos. Por lo general, es adecuada una dosis diaria de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg o de aproximadamente 0,3 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) para la administración a un adulto de 75 kg de peso para conseguir los resultados deseados. En este caso, la dosis diaria puede administrarse como dosis individual o, en particular en el caso de la administración de grandes cantidades, puede dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede llevarse a cabo de forma continua, por ejemplo mediante infusión o inyección continua. En un caso particular, en función del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Los siguientes Ejemplos explican la invención.

Cuando compuestos de ejemplo con un grupo de carácter básico se purificaron mediante cromatografía líquida a alta presión (HPLC) en un material de columna de fases inversas (material de columna RP), y, en el caso del agente eluyente se trataba habitualmente de una mezcla de gradientes de agua y acetonitrilo con ácido trifluoroacético (TFA), en función de las particularidades del tratamiento tales como condiciones de vaporización o liofilización, se obtuvieron en parte en forma de su sal por adición de ácidos, con ácido trifluoroacético. En los nombres de los compuestos de los Ejemplos y sus fórmulas estructurales no se indica ácido trifluoroacético contenido de este tipo alguno.

Los compuestos preparados se caracterizaron, por lo general, mediante datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectro de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (Rt; en min), que se obtuvieron mediante caracterización HPLC/MS analítica combinada (LC/MS), y/o espectros de RMN (RMN = resonancia magnética nuclear). En el caso de la caracterización por RMN, se indica el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de los átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, tt = triplete doble, q = cuartete, m = multiplete; br = ancho) de las señales. En el caso de la caracterización por MS se indica, por lo general, el índice de masas (m/z) del pico del ion de la molécula M, p. ej., M^+, o de un ion relacionado tal como del ion M+1, p. ej., $[M+1]^+$, es decir, del ion de la molécula protonizado $[M+H]^+$, que se formó según el método de ionización utilizado. En el caso del método de ionización se trataba, por lo general, de ionización por electroproyección (ESI). Se utilizaron las siguientes condiciones de LC/MS.

Método LC1

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

Método LC2 (FRA)

Columna: Phenomenex, 4 µM, 10 x 2 mm, 1,7 µm; caudal: 1,1 ml/min; agente eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; agente eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 93% de A + 7% de B a 5% de A + 95% de B en 1,2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 0,2 min; método de ionización por MS: ESI^+

Método LC3

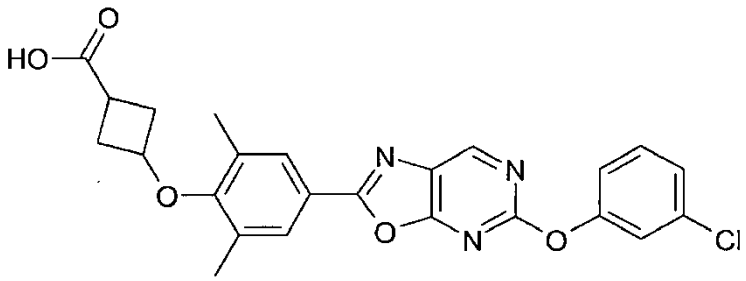
Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; agente eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; agente eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,035%; gradiente: de 98% de A + 2% de B a 5% de A + 95% de B en 2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 0,6 min; método de ionización por MS: ESI^+

Método LC4

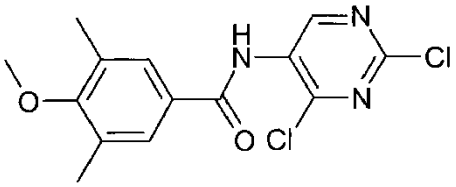
Columna: XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 0,9 ml/min; agente eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%; agente eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 97% de A + 3% de B a 40% de A + 60% de B en 3,5 min, luego de 40% de A + 60% de B a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1 min;; método de ionización por MS: ESI^+

Ejemplo 1

Ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico



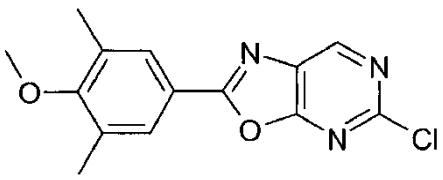
(a) N-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetilbenzamida



Una mezcla de 25 ml de disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 25 ml de agua se combinó con 3,2 g de 5-amino-2,4-dicloropirimidina en 50 ml de éster etílico del ácido acético. A lo largo de un espacio de tiempo de 15 min se añadió, a la temperatura ambiente, una disolución de 4,9 g de cloruro de 3,5-dimetil-4-metoxibenzoilo. La mezcla se combinó intensamente durante 4 h. Después, las capas se separaron, tras lo cual la capa acuosa se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Después del secado sobre sulfato de sodio y de la filtración, el disolvente se eliminó en vacío, lo que proporcionó 7,54 g de producto bruto. El producto bruto se trituró con 25 ml de isopropanol. Después de la filtración y del lavado con 10 ml de isopropanol, se obtuvieron 2,74 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LC/MS (Método LC2): Rt = 1,00 min; m/z = 326,0; 328,0 $[M+H]^+$ (patrón de di-cloro)

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

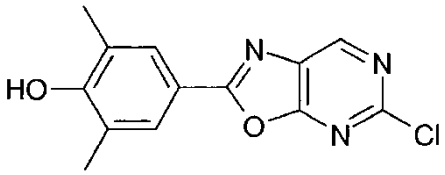


Una disolución de 2,74 g de N-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-4-metoxi-3,5-dimetilbenzamida y 3,2 ml de N,N-diisopropiletilamina en 17 ml de acetonitrilo se disoció en dos cargas que en cada caso se calentaron hasta 160ºC en un reactor de microondas durante 1 h. Después de volver a reunir las cargas, el precipitado se separó por filtración, lo cual proporcionó 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido oscuro, pero ciertamente puro (600 mg). Después de eliminar las disoluciones de las aguas madres en vacío, el residuo se sometió a

cromatografía en gel de sílice (gradiente de heptano/éster etílico del ácido acético), lo cual proporcionó 600 mg adicionales del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

LC/MS (Método LC2): Rt = 1,08 min; m/z = 290,0 $[M+H]^+$

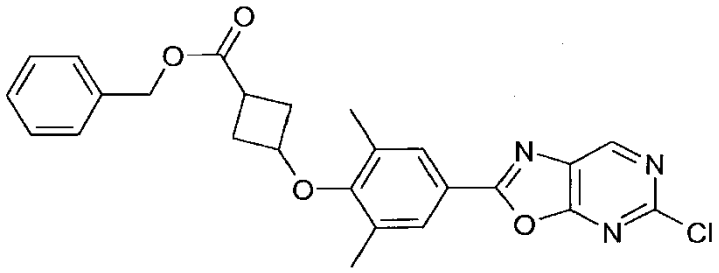
(c) 4-(5-cloroxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenol



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

LC/MS (Método LC2): Rt = 0,93 min; m/z = 276,0 $[M+H]^+$

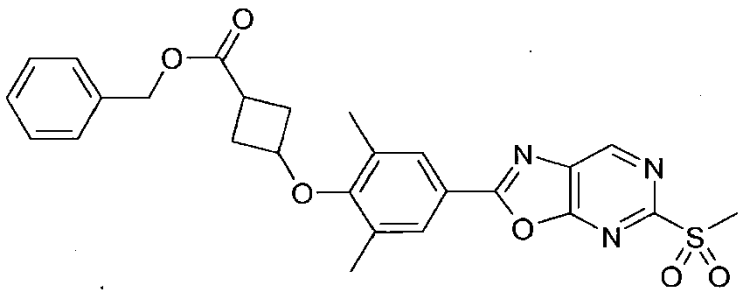
(d) éster bencílico del ácido 3-[4-(5-cloroxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico



A 0ºC se dispusieron 1,14 g de trifenilfosfina y 0,69 ml de azodicarboxilato de dietilo en 30 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante 15 min. Después, la tanda se mezcló con 1,00 g de 4-(5-cloroxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenol, 0,61 ml de trietilamina y 0,90 g de éster bencílico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico y se agitó bajo argón primeramente durante 6 h a la temperatura ambiente. Después se añadieron de nuevo 1,14 g de trifenilfosfona y 0,69 ml de azodicarboxilato de dietilo, y la tanda se agitó durante 12 h. Después de la adición renovada de 1,14 g de trifenilfosfina y 0,69 ml de azodicarboxilato de dietilo y de un tiempo de reacción adicional de 2 horas a la temperatura ambiente la tanda se concentró y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía de resolución instantánea (gel de sílice, heptano/éster etílico del ácido acético). Se obtuvieron 1,45 g (86%) del compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): Rt = 1,46 min; m/z = 464,1 $[M+H]^+$

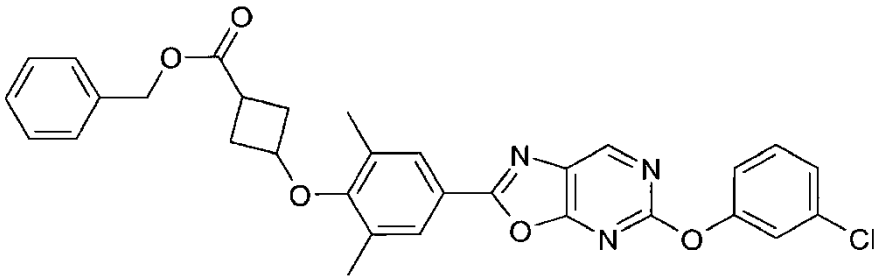
(e) Éster bencílico del ácido 3-[4-(5-metanosulfonil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico



Una disolución de 200 mg de éster bencílico del ácido 3-[4-(5-cloroxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico y 48 mg de metilsulfinato de sodio en 4 ml de N,N-dimetilformamida se calentó en un reactor de microondas durante 60 min hasta 100ºC. A la temperatura ambiente, la tanda se filtró y se continuó lavando con DMF. El filtrado se concentró y el residuo obtenido de ello se purificó a través de HPLC preparativa. Se obtuvieron 71 mg (32%) del compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): Rt = 1,36 min; m/z = 508,1 $[M+H]^+$

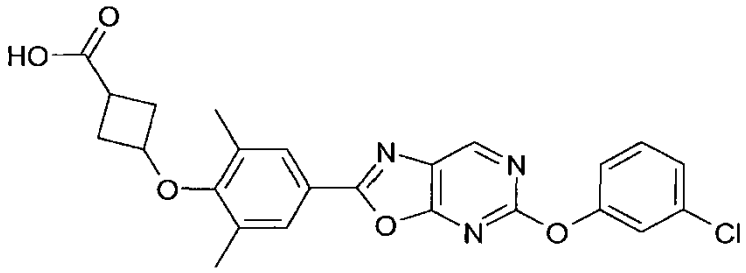
(f) Éster bencílico del ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico



A una disolución de 70 mg de éster bencílico del ácido 3-[4-(5-metansulfonil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-ciclobutanocarboxílico en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 48 mg de carbonato de potasio y 20 mg de 3-clorofenol. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a la temperatura ambiente y durante otras 4 h a 60ºC. Para el tratamiento, la reacción se mezcló con disolución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentraron y se secaron en vacío. Se obtuvieron 77 mg (100%) del compuesto del título que se hicieron reaccionar ulteriormente sin purificación.

LC/MS (Método LC1): Rt = 1,51 min; m/z = 566,1 $[M+H]^+$

(g) Ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico

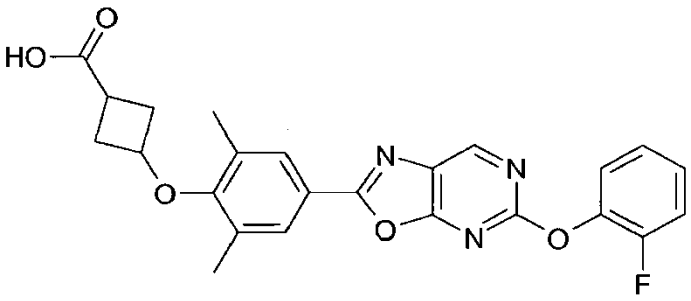


77 mg de éster bencílico del ácido 3-{4-[5-(3-clorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico se disolvieron en 4,4 ml de éster etílico del ácido acético, se mezclaron con 2,5 mg de paladio sobre carbono (al 5%) y se hidrogenaron a 3 bares a la temperatura ambiente. Después de 5 h, el catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró y después de la purificación a través de HPLC preparativa se obtuvieron 20 mg (32%) del compuesto del título.

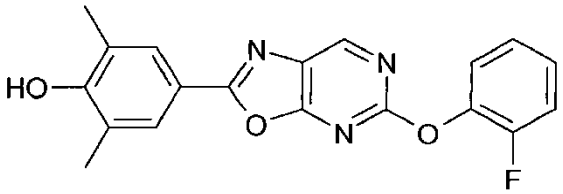
LC/MS (Método LC1): Rt = 1,36 min; m/z = 466,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 2

Ácido 3-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico



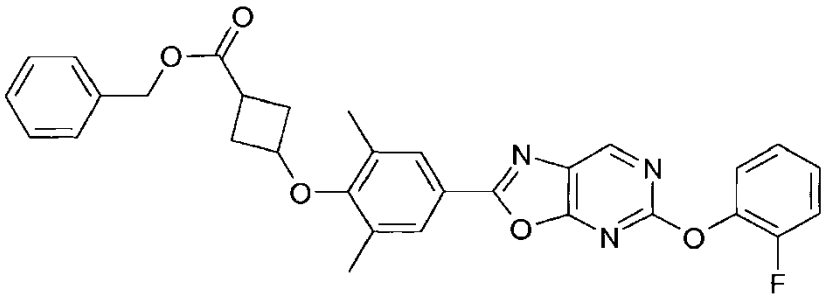
(a) 4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol



A una disolución de 1,12 ml de 2-fluorofenol en 40 ml de N,N-dimetilacetamida seca se añaden en porciones, bajo argón, 0,48 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Después de 30 min a la temperatura ambiente, se añade una suspensión de 2,78 g de 4-(5-cloroxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenol (véase el Ej. 1 (c)) en 60 ml de N,N-dimetilacetamida seca, y la reacción se agita durante 1,5 h a 60ºC y durante 5,5 h a 80ºC. Después, se hacen reaccionar de nuevo 1,12 ml de 2-fluorofenol en 40 ml de N,N-dimetilacetamida seca bajo argón con 0,48 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) y esta mezcla se añade a la temperatura ambiente a la tanda. Después de otras 9 h a 80ºC, la tanda se lleva a la temperatura ambiente y se neutraliza con disolución acuosa al 10% de ácido cítrico. El sólido precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío a 45ºC. De esta forma, se obtuvieron 3,37 g (96%) del compuesto del título que se hizo reaccionar sin purificación ulterior.

LC/MS (Método LC2): Rt = 1,03 min; m/z = 352,1 $[M+H]^+$

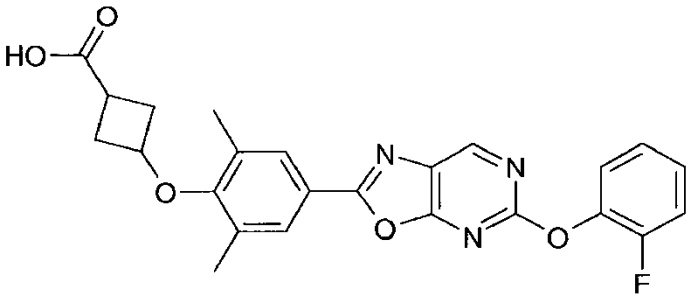
(b) Éster bencílico del ácido 3-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico



A 0ºC se dispusieron 179 mg de trifenilfosfina y 107 µl de azodicarboxilato de dietilo en 4,5 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante 15 min. Después, la tanda se mezcló con 200 mg de 4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenol, 95 µl de trietilamina y 141 mg de éster bencílico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico y se agitó bajo argón primeramente durante 3 h a la temperatura ambiente. Después, se añadieron de nuevo 179 mg de trifenilfosfina y 107 µl de azodicarboxilato de dietilo, y la tanda se agitó durante 12 h. Para el tratamiento, la tanda se concentró y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía de resolución instantánea (gel de sílice, heptano/éster etílico del ácido acético). Se obtuvieron 216 mg (70%) del compuesto del título.

LC/MS (Método LC2): Rt = 1,32 min; m/z = 540,1 $[M+H]^+$

(c) Ácido 3-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico



En analogía al Ejemplo 1 (g), 216 mg de éster bencílico del ácido 3-{4-[5-(2-fluorofenoxi)-oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-ciclobutanocarboxílico se hicieron reaccionar en una hidrogenación catalítica para dar 83 mg (46%) del compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): Rt = 1,33 min; m/z = 450,1 $[M+H]^+$

Otros Ejemplos que se prepararon en analogía al Ejemplo 1, están enumerados en la siguiente Tabla 2.

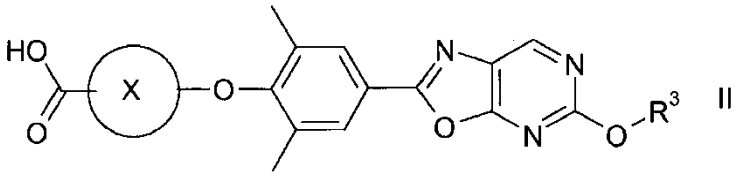


Tabla 2

Ejemplo	X	R3	Método LC/MS	m/z [M+H]+	Rt [min]
3	1,3-ciclobutildiilo	2,4-difluorofenilo	LC3	468,23	2,05
4	1,3-ciclobutildiilo	2-fluoro-3-trifluorometilfenilo	LC3	518,24	2,12
5	1,3-ciclobutildiilo	2-clorofenilo	LC4	466,24	4,82
6	1,3-ciclobutildiilo	3,5-difluorofenilo	LC3	468,24	2,08
7	1,3-ciclobutildiilo	3-cloro-4-fluorofenilo	LC4	484,26	4,89
8	1,3-ciclobutildiilo	2,3-difluorofenilo	LC3	468,25	2,06
9	1,3-ciclobutildiilo	3-cloro-2-fluorofenilo	LC4	484,26	4,9
10	1,3-ciclobutildiilo	4-fluoro-3-metilfenilo	LC3	464,26	2,08
11	1,3-ciclobutildiilo	3-fluorofenilo	LC3	450,24	2,04
12	1,3-ciclobutildiilo	4-cloro-2-fluorofenilo	LC4	484,26	4,91
13	1,3-ciclobutildiilo	2-metilfenilo	LC3	446,25	2,04
14	1,4-ciclohexildiilo	2-fluorofenilo	LC3	477,26	2,04
15	1,3-ciclobutildiilo	ciclohexilmetilo	LC3	452,32	2,11
16	1,3-ciclobutildiilo	iso-butilo	LC3	412,28	1,97
17	1,3-ciclobutildiilo	3,3,3-trifluoropropilo	LC4	452,19	4,7
18	1,3-ciclobutildiilo	ciclopropiletilo	LC3	424,28	1,97

Determinación de la actividad farmacológica

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

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

(a) Generación de la línea celular

El sistema de expresión Flp-In™ (Invitrogen/ Life Technologies™, nº cat. K6010-01) permite la generación de líneas celulares 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 FRT (FRT = Diana de Recombinación Flp) con ayuda de una Flp recombinasa codificada por el plásmido de expresión pOG44. La integración de la construcción de expresión

pcDNA5/FRT en el genoma de la línea celular hospedante Flp-In conduce a 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/ Life Technologies™, nº cat. 31765) con suero de ternero fetal al 10% (FCS; Perbio Science, nº cat. SH30068.03) en una placa de 6 pocillos y se incubaron a 37ºC/5% de CO_2 durante una noche. Utilizando el reactivo de transfección FuGENE® 6 (Roche, nº cat. 11988387001), las células se cotransfectaron con el plásmido de expresión de Flp recombinasa pOG44 y un plásmido modificado que contenía, además, el gen de edg-1 (nº de acceso NM_001400) denominado pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 con una proporción 9:1. Para obtener el plásmido pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST modificado, el plásmido de Invitrogen pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen/ Life Technologies™, nº cat. V6520-20) se adaptó al sistema de clonación Gateway® (Invitrogen) por inserción de una casete Gateway que contenía sitios de recombinación attR que flanqueaban un gen ccdB y un gen de resistencia a cloranfenicol (Gateway Conversion System, Invitrogen/ Life Technologies™, nº cat. 11828-029). Además se añadió un epitopo marcador FLAG delante del sitio de recombinación 5'-att para permitir una expresión recombinante de proteínas marcadas con FLAG en el extremo N.

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

(b) Preparado de membranas

Se obtuvo un preparado de membranas 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. Para ello, las células crioconservadas se pusieron en cultivo y se desarrollaron hasta la confluencia en matraces de cultivo de células T150 (Becton Dickinson, nº cat. 35 5001). El cultivo de células se detuvo por lavado con disolución salina tamponada con fosfato sin calcio (PBS; Gibco, nº cat. 14190), y las células se recogieron con una espátula de goma en PBS sin calcio y enfriado a 4°C con un cóctel inhibidor de proteasa (Complete Protease Inhibitor; Roche, nº cat. 1873580; 1 comprimido por cada 50 ml) y posteriormente se centrifugó a 4ºC 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 4ºC consistente en HEPES 5 mM (Gibco 1M, nº cat. 15630), EDTA 1 mM (sal de disodio; Sigma-Aldrich 0,5 M, nº cat. E-7889) con cóctel inhibidor de proteasa (como se ha indicado anteriormente) en el que las células se almacenaron durante otros 15 min sobre hielo. Después de la lisis, las células se centrifugaron a 4ºC durante 10 min a 400 x g (Heraeus Minifuge T). El sedimento se rompió en un homogeneizador Dounce, se diluyó con el sobrenadante de la centrifugación previa y posteriormente se centrifugó a 4ºC durante 10 min a 500 x g (Heraeus Minifuge T) para separar los núcleos y las células aún intactas de las membranas presentes principalmente en el sobrenadante. El sobrenadante se diluyó después en tampón hipotónico y se centrifugó (Beckmann, Avanti J251) a aproximadamente 18600 x g durante 2 horas a 4ºC. Después, el sedimento de membranas se resuspendió en un tampón de almacenamiento a base de HEPES 20 mM; NaCl 150 mM (Sigma-Aldrich, nº cat. S-3014), EDTA 1 mM (como se ha indicado arriba) con cóctel inhibidor de proteasas (como se ha indicado arriba). Se recogieron partes alícuotas del preparado de membranas y se almacenaron a -80ºC. La concentración de proteínas del preparado de membranas se determinó en una muestra con ayuda de un ensayo de proteínas comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, nº cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo de GTP-γ-S

El preparado de membranas con Edg-1 obtenido en (b) se empleó originalmente en un kit de ensayo de centelleo por proximidad (Amersham/GE Healthcare (nº de cat. RPNQ0210) para la cuantificación de la activación del receptor. En este caso, la unión inducida por ligandos de GTP-γ-S radiomarcado con ^{35}S a la membrana que contiene el receptor, provoca la emisión de luz en las perlas de centelleo unidas a la preparación de membrana, lo cual permite la cuantificación de la actividad in vitro del compuesto agonista de Edg-1. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos sustancialmente según las instrucciones del fabricante. Las perlas de centelleo y GTP-γ-S radiomarcado con ^{35}S fueron adquiridos posteriormente también de Perkin Elmer (nº de cat. RPNQ0001) y Biotrend Chemikalien GmbH (nº de cat. SCS-302). Antes de empezar los experimentos, se suspendieron perlas de centelleo en un tampón de reconstitución consistente en Tris-HCl (pH 7,4) (Sigma-Aldrich nº de cat. T-2194, trizma-HCl 1M) y posteriormente se diluyeron en hielo con tampón de ensayo (a base de HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM

(como se ha indicado arriba), ditiotreitol (DTT, Sigma-Aldrich nº de cat. D-9163) 1 mM, ajustado a pH 7,4 y se diluyó hasta una concentración final de las perlas de 30 mg/ml.

Los pocillos respectivos se cargaron con 20 µl del tampón de ensayo especificado, 10 µl de una disolución de guanosina difosfato (disolución de GDP) 100 µM, y 10 µl de una disolución del compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido, lo cual proporciona una concentración final del compuesto de ensayo de 10 µM. Para los controles positivos, se añadieron 10 µl de una disolución de esfingosina-1-fosfato (S1P; Sigma, nº cat. S-9666), lo que corresponde a una concentración final de S1P de 10 µM, y para los controles negativos se añadieron 10 µl de tampón de ensayo (sin ligando) en los pocillos respectivos. Todos los pocillos contenían cantidades equivalentes de dimetilsulfóxido. Después se añadieron a cada uno de los pocillos 10 µl de una disolución de [^{35}S]GTP-γ-S (4 nM) y el preparado de membranas de Edg-1 obtenido en (b) (15 µg de proteínas de membrana en 100 µl de tampón de ensayo). Después de la incubación de las placas a temperatura ambiente a lo largo de un espacio de tiempo de 5 min, se añadieron 50 µl de la suspensión descrita de perlas de centelleo (30 mg/ml). Después de un periodo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, las placas se centrifugaron durante 10 min a 500 x g. La cuantificación de la unión de [^{35}S]GTP-γ-S y, por lo tanto, la activación del receptor se midió con ayuda de un aparato de medición del centelleo para radiación beta (Wallac, MicroBeta) a lo largo de un espacio de tiempo de 1 min. Los valores se corrigieron con respecto al efecto de fondo restando el control negativo respectivo. Todas las mediciones se realizaron por triplicado. La activación del receptor por el compuesto de ensayo se expresa en % del control positivo respectivo (S1P 10 µM; considerado activación del 100%). En la Tabla 3 se indican las activaciones observadas con los ejemplos de compuestos a 10 µM.

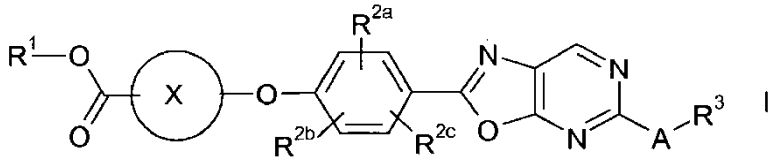
Tabla 3. Activación del receptor Edg-1 por los compuestos de ejemplos a 10 µM en porcentaje de la activación por S1P 10 µM

Ejemplo	% de activación
1	116
2	83
3	116
4	105
5	108
6	133
7	107
8	105
9	114
10	115
11	113
12	108
13	112
14	74
15	67
16	55
17	98
18	88

A partir de los datos de las mediciones puede observarse que los compuestos, a la vista de su efecto farmacológico, son bien adecuados para la cicatrización y, en particular, para tratar trastornos de la cicatrización en pacientes con diabetes.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos o un solvato fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo o de una sal de este tipo



I

en donde

A se elige de NH, O y S;

X es cicloalcano (C_3-C_7)-diilo, que eventualmente está sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de alquilo (C_1-C_4), flúor e hidroxi;

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

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se eligen, independientemente uno de otro, de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, cicloalquil (C_3-C_5)-C_zH_{2z}-, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alquiloxi (C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, en donde z se elige de 0, 1 y 2;

R^3 se elige de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- y Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno o dos de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo por sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} se elige de halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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, nitro, ciano, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo y di(alquil (C_1-C_4))-aminosulfonilo;

Het representa un radical de un heterociclo monocíclico saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en donde el radical de un heterociclo está eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

m se elige de 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, alquenilo, alquenodiilo, alquinilo y alquinodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios átomos de flúor.

2. Compuesto de la fórmula I, en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria 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, caracterizado por que en ella significan

A O o S;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)-, alquiloxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, amino, nitro o ciano;

R^1 hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

R^3 alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- o Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 1 y 2, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 10 miembros, que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o

dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, alquiloxi (C_1-C_4), 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, nitro, ciano, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_4)-aminosulfonilo o di(alquil (C_1-C_4))-aminosulfonilo;

Het un radical de un heterociclo saturado, de 4 miembros a 6 miembros, monocíclico, saturado, que contiene 1 heteroátomo del anillo que se elige de N, O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en donde el radical de un heterociclo está eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

m 0, 1 ó 2;

en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo, alcanodiilo, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, alquenilo, alquenodiilo, alquinilo y alquinodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios sustituyentes flúor.

3. Compuesto de la fórmula I, en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria 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 ó 2, caracterizado por que en ella significan

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)- o alquiloxi (C_1-C_4);

R^3 alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_uH_{2u}- o Het-C_vH_{2v}-, en donde u y v se eligen de 0 y 1, o R^3 representa un radical de un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos del anillo iguales o diferentes que se eligen de N, O y S, en donde uno o dos de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y uno de los átomos de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi o alquiloxi (C_1-C_4);

Het un radical de un heterociclo saturado, de 4 miembros a 6 miembros, monocíclico, que contiene 1 heteroátomo del anillo que se elige de O y S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en donde el radical de un heterociclo está eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo y cicloalcanodiilo, C_uH_{2u}- y C_vH_{2v}-, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes flúor.

4. Compuesto de la fórmula I, en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria 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 varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que en ella significan

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil (C_1-C_4)- o alquiloxi (C_1-C_4);

R^3 un radical de un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 3 miembros a 7 miembros, que contiene 0 ó 1 heteroátomo del anillo que se elige de N, O y S, en donde un átomo de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y un átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y en donde el radical de un anillo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi o alquiloxi (C_1-C_4);

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios sustituyentes flúor.

5. Compuesto de la fórmula I, en una de sus formas estereoisómeras arbitrarias o una mezcla de formas estereoisómeras en una relación arbitraria 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 varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que en ella significan

A O;

X cicloalcano (C_3-C_7)-diilo;

R^1 hidrógeno;

R^{2c} hidrógeno;

R^{2a} y R^{2b}, independientemente uno de otro, alquil (C_1-C_4)-;

R^3 fenilo, en donde el anillo de fenilo está eventualmente sustituido en uno o varios átomos de carbono del anillo con sustituyentes R^{31} iguales o diferentes;

R^{31} halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi o alquiloxi (C_1-C_4);

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, están eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se eligen de flúor y alquilo (C_1-C_4);

en donde todos los grupos alquilo y cicloalcanodiilo, independientemente uno de otro e independientemente de otros sustituyentes, pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios sustituyentes flúor.

6. Composición farmacéutica, que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 soporte farmacéuticamente aceptable.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por que se trata de un preparado de hidrogel.

8. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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.

9. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 el tratamiento de trastornos en la cicatrización.

10. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 la cicatrización.

11. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 la cicatrización en diabéticos.

12. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 el tratamiento del síndrome del pie diabético.

13. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias.

14. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, 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 la cardioprotección.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para la cicatrización en diabéticos.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para el tratamiento del síndrome del pie diabético.