

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 852**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12733131 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2729473**

54 Título: **Derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina**

30 Prioridad:

07.07.2011 EP 11305877
11.05.2012 EP 12305525

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KADEREIT, DIETER;
SCHÄFER, MATTHIAS;
HACHTEL, STEPHANIE;
HUEBSCHLE, THOMAS y
HISS, KATRIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 562 852 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina

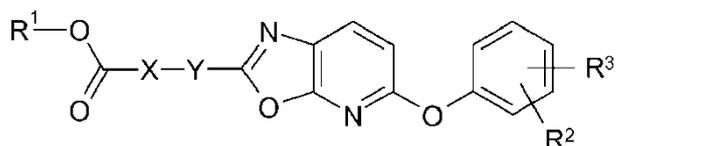
La invención se refiere a derivados de ácido carboxílico con un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina y a sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico.

5 En el estado de la técnica se describen ya compuestos similares estructuralmente (véase el documento WO2009/154775), que son apropiados para el tratamiento de esclerosis múltiple. El modo de acción de estos compuestos consiste en ocasionar, mediante activación del receptor EDG-1, una desensibilización de la vía de señal EDG-1 (el denominado superagonismo), que se equipara entonces a un antagonismo funcional de la vía de señal EDG-1. Desde el punto de vista sistémico, esto significa que la vía de señal EDG-1 se inhibe de
10 manera duradera sobre todo sobre linfocitos, mediante lo cual estas células ya no pueden seguir el gradiente S1P entre sangre y líquido linfático desde el punto de vista quimiotáctico. Esto provoca que los linfocitos afectados ya no puedan abandonar el tejido linfático secundario (alojamiento reforzado), y el número de linfocitos de libre circulación en el plasma se reduce en gran medida. Esta falta de linfocitos en el plasma (linfopenia) provoca una inmunosupresión, que es necesaria forzosamente para el mecanismo de acción de los moduladores del receptor EDG-1 descritos en el documento WO 2009/154775.

La invención tomaba como base la tarea de poner a disposición compuestos que desarrollen una acción utilizable desde el punto de vista terapéutico. La tarea consistía en especial en encontrar nuevos compuestos que fueran apropiados específicamente para la cicatrización y en especial para el tratamiento de trastornos en la cicatrización de pacientes de diabetes. Además sería deseable poner a disposición compuestos que fueran apropiados para el tratamiento del síndrome de pie diabético (DFS).
20

Además sería deseable conseguir una activación reiterable de la vía de señal del receptor EDG-1, lo que posibilita de este modo una activación persistente de la vía de señal EDG-1 desde el punto de vista farmacológico.

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I



25

donde X, Y, R¹, R² y R³ se definen como anteriormente.

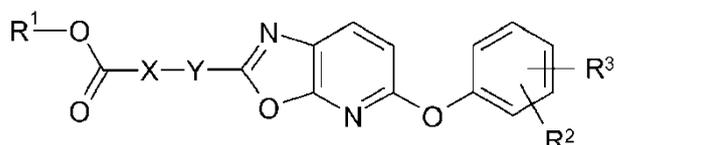
El mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula I no se basa en la desensibilización de la vía de señal EDG-1, y por consiguiente se opone diametralmente al mecanismo de acción descrito en el documento WO 2009/154775. La invención se refiere además a procedimientos para la obtención de compuestos de la fórmula I, a su empleo, en especial como producto activo en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.
30

Frente a personas sanas, los pacientes de diabetes tienen una cicatrización retardada y una alta cuota de infección, sobre todo en el caso de hiperglucemia de larga duración, por ejemplo provocada por un mal ajuste del azúcar en sangre. A las causas de esto pertenecen trastornos de circulación, sobre todo en la zona de vasos reducidos, que conducen a un abastecimiento mermado de oxígeno y nutrientes del tejido. Además existe una cuota de división celular y migración celular reducida de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales dérmicas. Adicionalmente, la actividad de diversas células de defensa (granulocitos) con fagocitosis reducida (absorción y destrucción de bacterias) está limitada. También la función de anticuerpos (inmunoglobulina) contra bacterias está limitada con valores de azúcar en sangre elevados. Por consiguiente, en pacientes de diabetes se debe tener especial cuidado de heridas e infecciones.
35
40

El receptor Edg-1 pertenece a la familia de receptores Edg (Edg = Endothelial Differentiation Gene) de los actualmente ocho GPCRs identificados (receptores acoplados a proteína G) de clase A. Esta familia se puede clasificar en subfamilias de receptores activados mediante 1-fosfato de esfingosina (S1P) (cinco miembros) y receptores activados mediante ácido lisofosfatídico (LPA) (tres miembros). El ligando S1P endógeno es un lisofosfolípido pluripotente, que actúa sobre distintos tipos celulares mediante activación de GPCRs de la familia de receptores Edg, esto es, Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2); Edg-6 (= S1P4) y Edg-8 (S1P5). Aunque S1P se describe también como mensajero intracelular, numerosas respuestas celulares de S1P se transmiten a través de la activación de receptores Edg. S1P se genera a través de la familia enzimática de esfingosinquinazas (SPHK), y se degrada mediante diversas fosfatidasas o liasas.
45

Las indicaciones de agonistas del receptor de Edg-1 conocidas son, a modo de ejemplo, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, fallo cardíaco, cardioprotección, enfermedad oclusiva arterial periférica, afecciones del riñón y afecciones de las vías respiratorias.

5 Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico



donde

10 X es seleccionado a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₂-C₆)-alquendiilo, (C₂-C₆)-alquindiilo, (C₃-C₇)-cicloalcanodiilo, (C₁-C₆)-alcanodiiloxi y (C₃-C₇)-cicloalcanodiiloxi, que están sustituidos en su totalidad por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes, que son seleccionados a partir de flúor e hidroxilo, estando enlazado el átomo de oxígeno de los grupos (C₁-C₆)-alcanodiiloxi y (C₃-C₇)-cicloalcanodiiloxi al grupo Y;

15 Y es seleccionado a partir de fenileno y un resto divalente de un heterociclo aromático, monocíclico de 5 eslabones a 6 eslabones, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes, que se seleccionan a partir de N, O y S, pudiendo portar uno de los átomos de nitrógeno del anillo un átomo de hidrógeno o un sustituyente R⁴, y estando sustituidos el fenileno y el resto divalente de un heterocicloaromático, en caso dado en uno o varios átomos de carbono del anillo, por sustituyentes R⁵ iguales o diferentes;

20 R¹ es seleccionado a partir de hidrógeno y (C₁-C₄)-alquilo;

R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m⁻, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquilo-oxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0, 1 y 2;

25 R⁴ es seleccionado a partir de (C₁-C₄)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0, 1 y 2;

R⁵ es seleccionado a partir de halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₃-C₅)-cicloalquilo-C_zH_{2z}⁻, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m⁻, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquilo-oxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, siendo seleccionado z a partir de 0, 1 y 2;

30 m es seleccionado a partir de 0, 1 y 2.

35 Elementos estructurales, como grupos, sustituyentes, eslabones de anillo heterocíclicos, números u otras características, a modo de ejemplo grupos alquilo, grupos como R⁵, números como m, que se pueden presentar varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden poseer cualquiera de los significados indicados independientemente entre sí, y en cualquier caso pueden ser iguales o diferentes. A modo de ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

40 Los grupos alquilo, alqueniilo y alquiniilo pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto es válido también si son parte de otros grupos, a modo de ejemplo grupos alquiloxi (= grupos alcoxi, grupos alquil-O), grupos alquilo-oxicarbonilo o grupos amino alquilsustituidos, o si están sustituidos. Según la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ascender a 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo, incluyendo n-propilo e isopropilo, butilo, incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo, incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo, incluyendo n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Los dobles enlaces y triples enlaces en grupos alqueniilo y grupos alquiniilo se pueden presentar en cualquier posición. En una forma de ejecución de la invención, los grupos alqueniilo contienen un doble enlace y los grupos alquiniilo contienen un triple enlace. En una forma de ejecución de la invención, un grupo alqueniilo o grupo alquiniilo contiene al menos tres átomos de carbono, y está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace o triple enlace. Son ejemplos de

alqueno y alquino eteno, prop-1-eno, prop-2-eno (= alilo), but-2-eno, 2-metilprop-2-eno, 3-metilbut-2-eno, hex-3-eno, hex-4-eno, prop-2-ino (= propargilo), but-2-ino, but-3-ino, hex-4-ino o hex-5-ino. Los grupos alquilo, grupos alqueno y grupos alquino sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el respectivo compuesto sea suficientemente estable y apropiado para el fin deseado, como el empleo como medicamento. La condición de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y apropiados para el fin deseado, como el empleo como medicamento, es válido en general respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

En tanto sean aplicables, las anteriores explicaciones respecto a grupos alquilo, alqueno y alquino son válidas correspondientemente para grupos alquilo divalentes, como los grupos alcanodiilo, C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} y C_zH_{2z} , y grupos alqueno y grupos alquino divalentes, como los grupos alquendiilo y alquindiilo, que pueden ser igualmente lineales o ramificados. Los dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquendiilo y alquindiilo se pueden presentar en cualquier posición. En una forma de ejecución de la invención, los grupos alquendiilo contienen un doble enlace, y los grupos alquindiilo contienen un triple enlace. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes $-CH_2(=metileno)$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, son ejemplos de grupos alqueno divalentes $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, y son ejemplos de grupos alquino divalentes $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$. Si un número en un grupo divalente, como por ejemplo el número z en el grupo C_zH_{2z} , representa 0 (= cero), ambos grupos, que están enlazados al grupo en cuestión, como C_zH_{2z} , están unidos entre sí directamente a través de un enlace sencillo.

El número de átomos de carbono de anillo en un grupo cicloalquilo puede ascender a 3, 4, 5, 6 o 7. En una forma de ejecución de la invención, el número de átomos de carbono de anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de átomos de carbono de anillo en otro grupo cicloalquilo, asciende a 3, 4, 5 o 6, en otra forma de ejecución 3, 4 o 5, en otra forma de ejecución 3 o 4, en otra forma de ejecución 3, en otra forma de ejecución 5, 6 o 7, en otra forma de ejecución 5 o 6, en otra forma de ejecución 6 o 7, en otra forma de ejecución 6. Esto es válido correspondientemente para grupos cicloalquilo divalentes, es decir, grupos cicloalcanodiilo, que pueden estar unidos a los grupos adyacentes a través de uno o dos átomos de carbono de anillo arbitrarios. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo divalentes ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclopentano-1,2-diilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,4-diilo. Independientemente entre sí, e independientemente de otros sustituyentes, los grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo están sustituidos, en caso dado, por uno o varios sustituyentes (C_1-C_4)-alquilo iguales o diferentes, que pueden estar en cualquier posición, es decir, los grupos cicloalquilo pueden no estar sustituidos por sustituyentes alquilo, o estar sustituidos por sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo 1, 2, 3 o 4 o 1 o 2 sustituyentes (C_1-C_4)-alquilo, a modo de ejemplo grupos metilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo alquilsustituidos 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo, 2,2-dimetilciclopropano-1,1-diilo, 2,2-dimetilciclopropano-1,2-diilo, 2,2-dimetilciclopentano-1,3-diilo, 6,6-dimetilcicloheptano-1,4-diilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, que pueden representar, a modo de ejemplo, grupos como (C_3-C_7)-cicloalquilo- C_zH_{2z} -, 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, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alqueno, grupos alqueno divalentes, grupos alquino, grupos alquino divalentes, grupos cicloalquilo y grupos cicloalquilo divalentes, pueden estar sustituidos, en caso dado, por uno o varios sustituyentes flúor, que pueden estar en cualquier posición, es decir, estos grupos pueden no estar sustituidos por sustituyentes flúor, o estar sustituidos por sustituyentes flúor, a modo de ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 o 1, 2, 3, 4 o 5 o 1, 2 o 3 o 1 o 2 sustituyentes flúor. Son ejemplos de tales grupos sustituidos con flúor trifluorometilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, pentafluoretilo, 3,3,3-trifluorpropilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo, 4,4,4-trifluorbutilo, heptafluorisopropilo, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, 1-fluorciclopropilo, 2,2-difluorciclopropilo, 3,3-difluorciclobutilo, 1-fluorciclohexilo, 4,4-difluorciclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorciclohexilo, 2,2-difluorciclopropano-1,2-diilo. Son ejemplos de grupos alquilo, en los que la agrupación alquilo está sustituida con flúor, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluorotoxi, pentafluorotoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. En una forma de ejecución de la invención, el número total de sustituyentes flúor y sustituyentes (C_1-C_4)-alquilo, que se presentan, independientemente de otros sustituyentes, en caso dado, en grupos cicloalquilo y grupos cicloalcanodiilo en los compuestos de la fórmula I, asciende a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en otra forma de ejecución 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, en otra forma de ejecución 1, 2, 3, 4 o 5, en otra forma de ejecución 1, 2, 3 o 4.

Grupos como fenilo, naftilo (=naftalino), y restos de heterociclos aromáticos, que están sustituidos, en caso dado, por uno o varios sustituyentes, pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, a modo de ejemplo por 1, 2, 3, 4, o 5, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 sustituyentes iguales o diferentes, que pueden estar en cualquier posición. En una forma de ejecución de la invención, el número total de sustituyentes nitro en un compuesto de la fórmula I

no es mayor que dos. Heterociclos nitrogenados aromáticos, que portan en el sistema cíclico subyacente un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno de anillo en un anillo de 5 eslabones, como por ejemplo un anillo de pirrol, imidazol, indol o benzimidazol, pueden estar substituidos en los átomos de carbono y/o en tales átomos de nitrógeno de anillo. En una forma de ejecución de la invención, los substituyentes en tales átomos de nitrógeno de anillo son seleccionados a partir de grupos (C₁-C₄)-alquilo, es decir, tales átomos de nitrógeno de anillo en heterociclos aromáticos portan un átomo de hidrógeno o un substituyente (C₁-C₄)-alquilo. Si respecto a los átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y otros heterociclos se indica que pueden portar un átomo de hidrógeno o un substituyente, tales átomos de nitrógeno de anillo portan un átomo de hidrógeno o un substituyente, o no. Los átomos de nitrógeno de anillo que portan un átomo de hidrógeno o un substituyente, se presentan en un anillo aromático de 5 eslabones que contiene nitrógeno, como se presenta, a modo de ejemplo en pirrol, imidazol, indol o benzimidazol, y en un anillo no aromático, incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno de anillo que no portan ningún átomo de hidrógeno o ningún substituyente, en tanto no se presenten en forma cargada positivamente, incluyendo otros átomos de nitrógeno de anillo, además de los átomos de nitrógeno de anillo que portan un átomo de hidrógeno o un substituyente, se presentan en un anillo aromático, como se presenta, a modo de ejemplo en tiazol, imidazol, piridina o benzimidazol, 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 de anillo, a través de los cuales está enlazado un anillo. Átomos de nitrógeno de anillo apropiados en heterociclos aromáticos en los compuestos de la fórmula I, como el átomo de nitrógeno de anillo en un anillo de piridina, específicamente un átomo de nitrógeno de anillo en un heterocicloaromático, que representa R², pueden portar también un substituyente oxo -O⁻ y presentarse como N-óxido, y tales átomos de nitrógeno de anillo se pueden presentar como sal cuaternaria, a modo de ejemplo como sal de N-(C₁-C₄)-alquilo, como sal de N-metilo, siendo en un a forma de ejecución de la invención el contraanión en tal sal cuaternaria un anión aceptable desde el punto de vista fisiológico, que se deriva de un ácido, que forma una sal aceptable desde el punto de vista fisiológico. En grupos fenilo monosubstituidos, el substituyente puede estar en posición 2, posición 3 o posición 4. En grupos fenilo disubstituidos, los substituyentes pueden estar en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisubstituidos, los substituyentes pueden estar en posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6 o posición 3,4,5. Naftilo puede ser 1-naftilo (=naftalin-1-ilo) o 2-naftilo (=naftalin-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosubstituidos, el substituyente puede estar en posición 2,3,4,5,6,7 u 8. En grupos 2-naftilo monosubstituidos, el substituyente puede estar en posición 1,3,4,5,6,7 u 8. En grupos naftilo disubstituidos, los substituyentes pueden estar igualmente en cualquier posición, tanto en el anillo a través del cual está unido el grupo naftilo, y/o en el otro anillo. Esta afirmación respecto a los restos monovalentes vale correspondientemente para los respectivos restos divalentes, como por ejemplo grupos fenileno, que representan R², que, por consiguiente, pueden estar igualmente no substituidos o substituidos, a modo de ejemplo por 1,2,3 o 4, o por 1,2 o 3, o por 1 o 2, o por 1 substituyente, iguales o diferentes, que pueden estar en cualquier posición.

En heterociclos aromáticos, que pueden ser denominados grupos heteroarilo y heteroarileno, así como en otros anillos heterocíclicos y los grupos heterocíclicos no aromáticos, los heteroátomos de anillo son seleccionados en general a partir de N, O y S, incluyendo N átomos de nitrógeno de anillo, que portan un átomo de hidrógeno o un substituyente, así como átomos de nitrógeno de anillo que no portan ningún átomo de hidrógeno ni ningún substituyente. Los heteroátomos de anillo pueden estar en cualquier posición, suponiendo que el sistema heterocíclico sea conocido en la técnica y estable, y sea apropiado como subgrupo para el fin deseado del compuesto de la fórmula I, como el empleo como medicamento. En una forma de ejecución de la invención, dos átomos de oxígeno de anillo no pueden estar en posiciones de anillo adyacentes de un heterociclo, en otra forma de ejecución, dos heteroátomos de anillo, que son seleccionados a partir de oxígeno y azufre, no pueden estar en posiciones de anillo adyacente de un heterociclo arbitrario. Los anillo saturados no contienen ningún doble enlace en el anillo. Los sistemas de anillo insaturados pueden ser aromáticos, o parcialmente insaturados, incluyendo parcialmente aromáticos, siendo en el último caso aromático un anillo un sistema de anillos bicíclico, y estando unido el sistema de anillo a través de un átomo en el anillo no aromático. Según el respectivo grupo, los anillo insaturados pueden contener uno, dos, tres, cuatro o cinco dobles enlaces en el anillo. Los grupos aromáticos contienen un sistema cíclico de seis o diez electrones pi deslocalizados en el anillo. Según el grupo respectivo, los anillos heterocíclicos saturados y no aromáticos insaturados, incluyendo Het y grupos no aromáticos que representan R³, pueden ser de 3 eslabones, 4 eslabones, 5 eslabones, 6 eslabones, 7 eslabones, 8 eslabones, 9 eslabones o 10 eslabones. En una forma de ejecución de la invención, los anillos aromáticos heterocíclicos son anillos monocíclicos de 5 eslabones o 6-eslabones, o anillos bicíclicos de 8 eslabones, 9 eslabones o 10 eslabones, en otra forma de ejecución anillos monocíclicos de 5 eslabones o 6 eslabones, o anillos bicíclicos de 9 eslabones o 10 eslabones, en otra forma de ejecución anillos monocíclicos de 5 eslabones o 6 eslabones, estando compuestos los anillos bicíclicos de 8 eslabones, 9 eslabones o 10 eslabones por dos anillos de 5 eslabones condensados, un anillo de 5 eslabones y un anillo de 6 eslabones, que están condensados entre sí, o bien dos anillos de 6 eslabones condensados. En grupos heterociclos aromáticos bicíclicos, uno o ambos anillos pueden contener eslabones de anillo heteroatómicos, y uno o ambos anillos pueden ser aromáticos. En general, los sistemas de anillo bicíclicos con un anillo aromático y un anillo no aromático se consideran aromáticos si están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo aromático, y no aromáticos si están unidos a través de un átomo de carbono en el anillo no aromático. En tanto no se indique lo contrario, los grupos heterocíclicos, incluyendo grupos aromáticos heterocíclicos, pueden estar unidos a través de cualquier átomo de carbono de anillo apropiado, y en el caso de heterociclos nitrogenados a través de cualquier átomos de nitrógeno de anillo apropiado. En una forma de ejecución

de la invención, un grupo aromático heterocíclico en un compuesto de la fórmula I, independientemente de cada grupo aromático heterocíclico diferente, está unido a través de un átomo de carbono de anillo, en otras formas de ejecución a través de un átomo de nitrógeno de anillo. Según la definición del respectivo grupo heterocíclico, en una forma de ejecución de la invención, el número de heteroátomos de anillo, que se puede presentar en un grupo heterocíclico independientemente del número de heteroátomos de anillo en otro grupo heterocíclico, asciende a 1,2,3 o 4, en otra forma de ejecución asciende a 1,2 o 3, en otra forma de ejecución asciende a 1 o 2, en otra forma de ejecución asciende a 1, pudiendo ser los heteroátomos de anillo iguales o diferentes. Grupos heterocíclicos, que están substituidos en caso dado, independientemente de cualquier grupo heterocíclico diferente, pueden no estar substituidos, o estar substituidos por uno o varios substituyentes iguales o diferentes, a modo de ejemplo 1,2,3,4 o 5, o 1,2,3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1 substituyente, que se indican en la definición del respectivo grupo. Substituyentes en grupos heterocíclicos pueden estar en cualquier posición. De este modo, los substituyentes en un grupo piridin-2-ilo están, a modo de ejemplo, en posición 3 y/o posición 4 y/o posición 5 y/o posición 6, en un grupo piridin-3-ilo en posición 2 y/o posición 4 y/o posición 5 y/o posición 6, y en un grupo piridin-4-ilo en posición 2 y/o posición 3 y/o posición 5 y/o posición 6.

Son ejemplos de cuerpos básicos de heterociclos, de los que se pueden derivar grupos heterocíclicos, incluyendo grupos aromáticos heterocíclicos, grupos saturados heterocíclicos y grupos no aromáticos insaturados heterocíclicos, azet, oxet, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, [1,3]dioxol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isothiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, tetrazol, piridina, pirano, tiopirano, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,2,3]triazina, [1,3]ditiina, [1,4]ditiina, [1,2,4]triazina, [1,3,5]triazina, [1,2,4,5]tetrazina, azepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, [1,3]oxazepina, [1,4]oxazepina, [1,3]tiazepina, [1,4]tiazepina, azocina, azecina, ciclopenta[b]pirrol, 2-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, indol, isoindol, benzotiofeno, benzofurano, [1,3]benzodioxol (= 1,2-metilendioxybenceno), [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzimidazol, tien[3,2-c]piridina, cromeno, isocromeno, [1,4]benzodioxina, [1,4]benzoxazina, [1,4]benzothiazina, quinolina, isoquinolina, cinolina, 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, a modo de ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o todos los dobles enlaces en el sistema de anillo, incluyendo los dobles enlaces en el anillo aromático, están substituidos por enlaces sencillos, 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-etilendioxybenceno), 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Son ejemplos de restos de heterociclos aromáticos, que se pueden presentar en los compuestos de la fórmula I, tiofenilo (= tienilo), incluyendo tienfen-2-ilo y tienfen-3-ilo, piridinilo (= piridilo), incluyendo piridin-2-ilo (= 2-piridilo), piridin-3-ilo (= 3-piridilo) y piridin-4-ilo (= 4-piridilo), imidazolilo, incluyendo, a modo de ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo y 1H-imidazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo, incluyendo 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo y 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, tetrazolilo, incluyendo 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo), incluyendo quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, que están substituidos en su totalidad, en caso dado como se indica en la definición del respectivo grupo. Son ejemplos de restos de heterociclos saturados y parcialmente insaturados, que se pueden presentar en los compuestos de la fórmula I, azetidino, pirrolidino, incluyendo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidino, incluyendo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, azepanilo, azocanilo, azecanilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, incluyendo 2,3-dihydrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, octahidro-1H-isoindolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, 1,2-dihydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, piperazinilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, oxazolidinilo, [1,3]oxazinanilo, [1,3]oxazepanilo, morfolinilo, incluyendo morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, [1,4]oxazepanilo, tiazolidinilo, [1,3]tiazinanilo, tiomorfolinilo, incluyendo tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazinilo, [1,3]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, [1,4]tiazepanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolidinilo, [1,2,4]-tiadiazolidinilo, [1,2,4]triazolidinilo, [1,3,4]oxadiazolidinilo, [1,3,4]tiadiazolidinilo, [1,3,4]triazolidinilo, 2,3-dihydrofuranilo, 2,5-dihydrofuranilo, 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-dihidroimidazolilo, 2,3-dihidroimidazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, tetrahidropiridazinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirazinilo, tetrahidro[1,3,5]triazinilo, [1,3]ditiianilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,3]dioxolanilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 4H-[1,3]tiazinilo, 1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahidrotienilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexilo, incluyendo 2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, incluyendo 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, incluyendo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, que están unidos en su totalidad a través de un átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo apropiado, y están substituidos, en caso dado, como se indica en la definición del respectivo

grupo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo. En una forma de ejecución de la invención, cada halógeno en un compuesto de la fórmula I, independientemente de otro halógeno, es seleccionado a partir de flúor, cloro y bromo, en otra forma de ejecución a partir de flúor y cloro.

- 5 Si un grupo oxo está unido a un átomo de carbono, éste substituye dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema subyacente. Por consiguiente, un grupo CH₂ en una cadena o un anillo se convierte en un grupo C(O) (=C(=O)) si está substituido por oxo, es decir, por un átomo de oxígeno doblemente enlazado. Según parece, un grupo oxo no se puede presentar como substituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático, como por ejemplo en un grupo fenilo. Si un átomo de azufre de anillo en un grupo heterocíclico puede portar uno o dos grupos oxo, en el caso de que no porte ningún grupo oxo se trata de un átomo de azufre S no oxidado, o en el caso de que porte un grupo oxo se trata de un grupo S(O) (grupo sulfóxido, grupo S-óxido), o en el caso de que porte dos grupos oxo se trata de un grupo S(O)₂ (= grupo sulfónico, grupo S,S-dióxido).

15 La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. Respecto a cada centro quiral, los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro centro quiral, se presentan en configuración S, o sensiblemente en configuración S, o en configuración R, o sensiblemente en configuración R, o como mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier proporción. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros en todas las proporciones. Por consiguiente, los compuestos según la invención, que pueden existir como enantiómeros, se pueden presentar en forma enantiomérica pura tanto como antípodas levóginas, como también dextróginas, y en forma de mezclas de ambos enantiómeros en todas las proporciones, incluyendo racematos. En el caso de una isomería E/Z, o bien isomería cis/trans, a modo de ejemplo en dobles enlaces o anillos, como anillos de cicloalquilo, la invención incluye tanto la forma E, como también la forma Z, o bien la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. En una forma de ejecución de la invención, en el caso de un compuesto que se puede presentar en dos o más formas estereoisómeras se trata de un estereoisómero aislado puro o sensiblemente puro. La obtención de estereoisómeros aislados se puede efectuar, a modo de ejemplo, mediante separación de una mezcla de isómeros según métodos habituales, a modo de ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante empleo de sustancias de partida homogéneas desde el punto de vista estereoquímico en la síntesis, o mediante síntesis estereoselectiva. En caso dado se puede llevar a cabo previamente una separación de estereoisómeros o derivatización. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar 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 compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

35 Si los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos salificantes, la invención incluye también sus correspondientes sales aceptables desde el punto de vista fisiológico o toxicológico, es decir, sales no tóxicas, en especial sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

40 La presente descripción incluye todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, a modo de ejemplo hidratos o aductos con alcoholes, como (C₁-C₄)-alcoholes, metabolitos activos de compuestos de la fórmula I, y también profármacos y derivados de compuestos de la fórmula I, que no muestran necesariamente acción farmacológica in vitro, pero se transforman en compuestos eficaces desde el punto de vista farmacológico in vivo, a modo de ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

45 Los grupos alcanodiilo, alquendiilo y alquindiilo, que se presentan en el grupo X, pueden ser lineales o ramificados, como ya se indica respecto a tales grupos en general, y estos grupos, así como grupos cicloalcanodiilo, que representan X, pueden estar unidos a través de cualquier posición a los grupos adyacentes, es decir, el grupo R¹O-C(O) y el grupo Y, o en el caso del grupo alcanodiiloxi al átomo de oxígeno del grupo alcanodiiloxi. Los grupos adyacentes pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o a diferentes átomos de carbono en el grupo X. En una forma de ejecución, la cadena de átomos de carbono en un grupo alcanodiilo, alquendiilo y alquindiilo, que se presenta en el grupo X, que une el grupo R¹O-C(O) directamente con el grupo Y, o en el caso del grupo alcanodiiloxi con el átomo de oxígeno del grupo alcanodiiloxi, está constituida por 1,2,3 o 4 átomos de carbono, en otra forma de ejecución por 1,2 o 3 átomos de carbono, en otra forma de ejecución por 1 o 2 átomos de carbono, en otra forma de ejecución por 1 átomo de carbono. En el caso de un grupo cicloalcanodiilo que representa X, en una forma de ejecución los grupos R¹O-C(O) e Y están unidos a dos átomos de carbono de anillo, que están en posición 1,2, posición 1,3 o posición 1,4, en otra forma de ejecución en posición 1,2 o posición 1,3, en otra forma de ejecución en posición 1,2, en otra forma de ejecución en posición 1,4 entre sí. En una forma de ejecución, X es seleccionado a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₂-C₆)-alquendiilo, (C₃-C₇)-cicloalkandiilo y (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, en otra forma de ejecución a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₂-C₆)-alquendiilo y (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, en otra forma de ejecución a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₃-C₇)-cicloalkandiilo y (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, en una forma de ejecución a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo y (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, en otra forma de ejecución a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₂-C₆)-alquendiilo, (C₂-C₆)-alquindiilo y (C₃-C₇)-cicloalkandiilo, en otra forma de ejecución a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₂-C₆)-alquendiilo y (C₃-C₇)-cicloalkandiilo, en otra forma de ejecución a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo y (C₂-C₆)-alquendiilo,

- en otra forma de ejecución X representa (C₁-C₆)-alcanodiilo, en otra forma de ejecución X representa (C₂-C₆)-alquenodiilo, en otra forma de ejecución X representa (C₃-C₇)-cicloalkandiilo, y en otra forma de ejecución X representa (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, que están substituidos en su totalidad, en caso dado, como se indica. En una forma de ejecución, un grupo (C₁-C₆)-alcanodiilo, que se presenta en X, es un grupo (C₁-C₄)-alcanodiilo, en otra forma de ejecución un grupo (C₁-C₃)-alcanodiilo, en otra forma de ejecución un grupo (C₁-C₂)-alcanodiilo. En una forma de ejecución, los grupos (C₂-C₆)-alquenodiilo- y (C₂-C₆)-alquinodiilo, que representan X, son grupos (C₂-C₄)-alquenodiilo- y (C₂-C₄)-alquinodiilo, en otra forma de ejecución son grupos (C₂-C₃)-alquenodiilo- y (C₂-C₃)-alquinodiilo. En una forma de ejecución, un grupo (C₃-C₇)-cicloalkandiilo, que representa X, es un grupo (C₃-C₆)-cicloalkandiilo, en otra forma de ejecución un grupo (C₃-C₄)-cicloalkandiilo, en otra forma de ejecución un grupo ciclopropandiilo, en otra forma de ejecución un grupo ciclohexandiilo. Son ejemplos de grupo X, a partir de los cuales se puede seleccionar el respectivo grupo representativo de X en las formas de ejecución indicadas anteriormente, o a partir de los cuales se puede seleccionar X en otra forma de ejecución de la invención, metileno, -CH(CH₃)-(etano-1,1-diilo), -CH₂-CH₂-(etano-1,2-diilo, 1,2-etileno), -C(CH₃)₂-(1-metilethano-1,1-diilo), -CH₂-CH₂-CH₂-(propano-1,3-diilo, 1,3-propileno), -CH₂-CH(CH₃)- y -CH(CH₃)-CH₂- (propano-1,2-diilo, 1,2-propileno), que ejemplifican el grupo (C₁-C₆)-alcanodiilo, -CH=CH- (eteno-1,2-diilo), -CH=CH-CH₂- y -CH₂-CH=CH- (prop-1-en-1,3-diilo y prop-2-en-1,3-diilo) y -CH=C(CH₃)- y -C(CH₃)=CH- (prop-1-en-1,2-diilo), que ejemplifican el grupo (C₂-C₆)-alquenodiilo, -C≡C- (etinodiilo) y -CH₂-C≡C- y -C≡C-CH₂- (prop-1-in-1,3-diilo y prop-2-in-1,3-diilo), que ejemplifican el grupo (C₂-C₆)-alquinodiilo, ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo y ciclohexano-1,4-diilo, que ejemplifican el grupo (C₃-C₇)-cicloalkandiilo, -CH₂-O- (metilenoxy), -CH₂-CH₂-O- (etano-1,2-diiloxi), -CH(CH₃)-O- (etano-1,1-diiloxi), -C(CH₃)₂-O- (1-metilethano-1,1-diiloxi), -CH₂-CH₂-CH₂-O- (propano-1,3-diiloxi) y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O- (butano-1,4-diiloxi), que ejemplifican el grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, estando todos estos grupos, en caso dado, substituidos como se indica. De este modo, en una forma de ejecución, X es seleccionado a partir de -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-O- y -C(CH₃)₂-O-, en otra forma de ejecución a partir de -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O- y -CH(CH₃)-O-, en otra forma de ejecución a partir de -CH₂-O- und -CH(CH₃)-O-, y en otra forma de ejecución, X representa -CH₂-O-, estando substituidos todos estos grupos, en caso dado, como se indica, y estando unido el átomo de oxígeno al grupo Y. En una forma de ejecución, el número de substituyentes, que se presentan en X en caso dado, es 1,2,3 o 4, en otra forma de ejecución 1, 2 o 3, en otra forma de ejecución 1 o 2, en otra forma de ejecución 1, y en otra forma de ejecución, el grupo X no está substituido por substituyentes seleccionados a partir de flúor e hidroxí. En una forma de ejecución, el número de substituyentes hidroxí en X no es mayor que 2, en otra forma de ejecución no es mayor que 1. En una forma de ejecución, en un átomo de carbono aislado en X no se presenta más de un substituyente hidroxí. En una forma de ejecución, en átomos de carbono que son parte de un doble enlace en el grupo (C₂-C₆)-alquenodiilo, no se presentan substituyentes hidroxí. En una forma de ejecución, en el átomo de carbono en el grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, que está unido al átomo de oxígeno, no se presentan substituyentes hidroxí, en otra forma de ejecución, en el átomo de carbono en el grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, que está unido al átomo de oxígeno, no se presentan substituyentes, es decir, en esta forma de ejecución citada en último lugar, todos los átomos de carbono que no están unidos al átomo de oxígeno, en caso dado, están substituidos por uno o varios substituyentes iguales o diferentes, que son seleccionados a partir de flúor e hidroxí. El doble enlace en el grupo (C₂-C₆)-alquenodiilo puede tener configuración E o configuración Z. En una forma de ejecución, éste tiene configuración E, en otra forma de ejecución tiene configuración Z.
- En una forma de ejecución de la invención, el grupo R¹ es seleccionado a partir de hidrógeno y (C₁-C₄)-alquilo, en otra forma de ejecución, R¹ es seleccionado a partir de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo e isopropilo, en otra forma de ejecución a partir de hidrógeno, metilo y etilo, en otra forma de ejecución R¹ representa hidrógeno, en otra forma de ejecución R¹ representa (C₁-C₄)-alquilo, en otra forma de ejecución R¹ representa metilo.
- En una forma de ejecución de la invención, el número de heteroátomos de anillo en un heterociclo aromático, que representa Y, es 1 o 2, en otra forma de ejecución es 1. En una forma de ejecución de la invención, Y es seleccionado a partir de fenileno y un resto divalente de un heterociclo aromático monocíclico de 6 eslabones, que contiene 1,2 o 3 átomos de nitrógeno de anillo, en otra forma de ejecución 1 o 2 átomos de nitrógeno de anillo, en otra forma de ejecución 1 átomo de nitrógeno de anillo, pudiendo portar uno de los átomos de nitrógeno de anillo un substituyente R⁴, que es oxí, es decir, pudiendo estar oxidado uno de los átomos de nitrógeno de anillo para dar N-óxido, y estando substituidos el fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes. En otra forma de ejecución, Y representa fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes, y en otra forma de ejecución Y representa piridindiilo, pudiendo portar el átomo de nitrógeno de anillo un substituyente R⁴, que es oxí, es decir, pudiendo estar oxidado el átomo de nitrógeno de anillo para dar N-óxido, y estando substituido el piridindiilo, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes. En otra forma de ejecución, Y representa un resto divalente de un heterociclo aromático de 5 eslabones, que contiene 1,2 o 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes, que son seleccionados a partir de N, O y S, pudiendo portar uno de los átomos de nitrógeno de anillo un átomo de hidrógeno o un substituyente R⁴, y estando substituido el resto divalente de un heterociclo aromático, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes. En una forma de ejecución, el resto divalentes de un grupo aromático heterocíclico, que representa Y, es seleccionado a partir de furandiilo, tiofenodiilo, oxazoldiilo, tiazoldiilo, piridindiilo, piridazindiilo, pirimidindiilo y pirazindiilo, en otra forma de ejecución a partir de furandiilo, tiofenodiilo, tiazoldiilo, piridindiilo, piridazindiilo, pirimidindiyl y pirazindiilo, en otra forma de ejecución a

partir de furanodiilo, tiofenodiilo, piridindiilo, piridazindiilo, pirimidindiyl y pirazindiilo, en otra forma de ejecución a partir de furanodiilo, tiofenodiilo, piridindiyl y pirimidindiilo, en otra forma de ejecución a partir de furanodiilo, tiofenodiilo y piridindiilo, que están substituidos en su totalidad, en caso dado, como se indica en relación con Y.

5 Los átomos de carbono de anillo, a través de los cuales están unidos el grupo fenileno y el resto divalente de un heterociclo aromático, que representa, o bien representan Y, en el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X, se pueden presentar en cualquier posición. Un grupo fenileno representativo de Y puede ser 1,2-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos entre sí en posición 1,2 o posición orto, puede ser 1,3-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos entre sí en posición 1,3 o posición meta, y puede ser 1,4-fenileno, es decir, el anillo de oxazolopirimidina y el grupo X pueden estar unidos entre sí en posición 1,4 o para. En una forma de ejecución, un grupo fenileno representativo de Y es seleccionado a partir de 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, en otra forma de ejecución es 1,3-fenileno, y en otra forma de ejecución es 1,4-fenileno, estando substituidos todos estos grupos, en caso dado, como se indica en relación con Y. En una forma de ejecución, Y es seleccionado a partir de uno o varios de los grupos fenileno, furano-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, tiofeno-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo, piridin-2,6-diilo y pirimidin-2,5-diilo, en otra forma de ejecución a partir de furano-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, tiofeno-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo, piridin-2,6-diilo y pirimidin-2,5-diilo, en otra forma de ejecución a partir de piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo y piridin-2,6-diilo, en otra forma de ejecución a partir de fenileno, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-3,5-diilo y piridin-2,6-diilo, que están substituidos en su totalidad, en caso dado, como se indica en relación con Y. En una forma de ejecución, el número de substituyentes R^5 , que se pueden presentar, en caso dado, en 20 átomos de carbono de anillo en Y, es 1, 2, 3, 4 o 5, en otra forma de ejecución 1, 2, 3 o 4, en otra forma de ejecución 1, 2 o 3, en otra forma de ejecución 1 o 2, en otra forma de ejecución 1. Los átomos de carbono de anillo en Y que no portan substituyentes R^5 , portan un átomo de hidrógeno.

En una forma de ejecución de la invención, los substituyentes R^5 , que se presentan, en caso dado, en el grupo Y, son seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_3-C_5) -cicloalquilo- C_2H_{2z} -, (C_1-C_4) -alquiloxi-, (C_1-C_4) -alquilo-S(O) $_m$ -, amino, nitro y ciano, en otra forma de ejecución a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_3-C_5) -cicloalquilo- C_2H_{2z} -, (C_1-C_4) -alquiloxi-, amino y ciano, en otra forma de ejecución a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo- y (C_1-C_4) -alquiloxi-, en otra forma de ejecución a partir de flúor, cloro, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo- y (C_1-C_4) -alquiloxi-, en otra forma de ejecución a partir de flúor, cloro y (C_1-C_4) -alquilo-, y en otra forma de ejecución son substituyentes (C_1-C_4) -alquilo, siendo seleccionado z a partir de 0,1 y 2.

30 En una forma de ejecución, 1,2 o 3 de los substituyentes R^5 , en otra forma de ejecución 1 o 2 de los substituyentes R^5 y en otra forma de ejecución 1 de los substituyentes R^5 , que se presentan, en caso dado, en el grupo Y, son definidos como en la anterior definición de R^5 , y por consiguiente son seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_3-C_5) -cicloalquilo- C_2H_{2z} -, (C_1-C_4) -alquiloxi-, (C_1-C_4) -alquilo-S(O) $_m$ -, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C_1-C_4) -alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, siendo seleccionado z a partir de 0,1 y 2, y cualquier otro substituyente R^5 , que se presenta, en caso dado, en el grupo Y, a modo de ejemplo 1,2 o 3 substituyentes R^5 adicionales, o 1 o 2 substituyentes R^5 adicionales, o 1 substituyente R^5 adicional, son seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_3-C_5) -cicloalquilo- C_2H_{2z} -, (C_1-C_4) -alquiloxi-, (C_1-C_4) -alquilo-S(O) $_m$ -, amino, nitro y ciano, estando substituidos todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, en caso dado, por uno o varios substituyentes flúor, como es válido generalmente para grupos alquilo, y siendo seleccionado z a partir de 0,1 y 2. En una forma de ejecución, los substituyentes R^5 , que se presentan, en caso dado, en el grupo Y, y son definidos como en la definición general de R^5 en la forma de ejecución indicada anteriormente, a modo de ejemplo 1 o 2 substituyentes R^5 de tal naturaleza, o 1 substituyente R^5 de tal naturaleza, son seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_3-C_5) -cicloalquilo- C_2H_{2z} -, (C_1-C_4) -alquiloxi-, (C_1-C_4) -alquilo-S(O) $_m$ -, amino y ciano, siendo seleccionado z a partir de 0,1 o 2. En una forma de ejecución, los substituyentes R^5 , que se presentan, en caso dado, en el grupo Y y son definidos como en la definición general de R^5 en la forma de ejecución indicada anteriormente, a modo de ejemplo 1 o 2 substituyentes R^5 de tal naturaleza, o 1 substituyente R^5 de tal naturaleza, no se encuentran en átomos de carbono de anillo en el grupo Y, que es adyacente al átomo a través del cual el grupo Y está unido al anillo de oxazolopirimidina representado en la fórmula I. En una forma de ejecución, los demás substituyentes R^5 , que se presentan, en caso dado, en el grupo Y, a modo de ejemplo 1,2 o 3 substituyentes R^5 adicionales, o 1 o 2 substituyentes R^5 adicionales, o 1 substituyente R^5 adicional, son seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_3-C_5) -cicloalquilo- C_2H_{2z} -, (C_1-C_4) -alquiloxi-, amino, ciano, en otra forma de ejecución a partir de halógeno, hidroxilo, (C_1-C_4) -alquilo-, (C_1-C_4) -alquiloxi-, en otra forma de ejecución a partir de halógeno, (C_1-C_4) -alquilo- y (C_1-C_4) -alquiloxi-, en otra forma de ejecución a partir de halógeno y (C_1-C_4) -alquilo, estando substituidos todos los grupos alquilo en estas formas de ejecución, independientemente entre sí, en caso dado, por uno o varios substituyentes flúor, y siendo seleccionado z a partir de 0,1 y 2.

En una forma de ejecución de la invención, el número z es seleccionado a partir de 0 y 1, en otra forma de ejecución representa 0, en otra forma de ejecución representa 1.

60 Son objeto de la invención todos los compuestos de la fórmula I, donde uno o varios elementos estructurales, como grupos, substituyentes y números, son definidos como en una de las formas de ejecución o definiciones de

elementos indicadas, o poseen uno o varios de los significados específicos que se indican en este caso como ejemplos de elementos, siendo objeto de la presente invención todas las combinaciones de una o varias formas de ejecución y/o definiciones indicadas y/o de los significados específicos de los elementos. También en relación con todos los compuestos de la fórmula I de tal naturaleza, son objeto de la presente invención todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico, y los solvatos de las mismas aceptables desde el punto de vista fisiológico.

5

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

X (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, estando unido el átomo de oxígeno del grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi al grupo Y;

10 Y fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos dde carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

R¹ hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo;

15 R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxil, (C₁-C₄)-alquilo-, (C₁-C₄)-alquiloxil, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0,1 y 2;

R⁵ es seleccionado a partir de halógeno, hidroxil, (C₁-C₄)-alquilo-, (C₃-C₅)-cicloalquilo-C_zH_{2z}-, (C₁-C₄)-alquiloxil, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, siendo seleccionado z a partir de 0,1 y 2;

m es seleccionado a partir de 0,1 y 2.

20 Otra forma de ejecución se refiere a compuestos de la fórmula I, donde uno o varios restos tienen los siguientes significados:

X (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, estando unido el átomo de oxígeno del grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi al grupo Y;

Y fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos dde carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

25 R¹ hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo;

R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxil, (C₁-C₄)-alquilo-, (C₁-C₄)-alquiloxil, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0,1 y 2;

R⁵ (C₁-C₄)-alquilo;

30 m es seleccionado a partir de 0,1 y 2.

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

X (C₁-C₄)-alcanodiiloxi, estando unido el átomo de oxígeno del grupo (C₁-C₄)-alcanodiiloxi al grupo Y;

35 Y fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

R¹ hidrógeno;

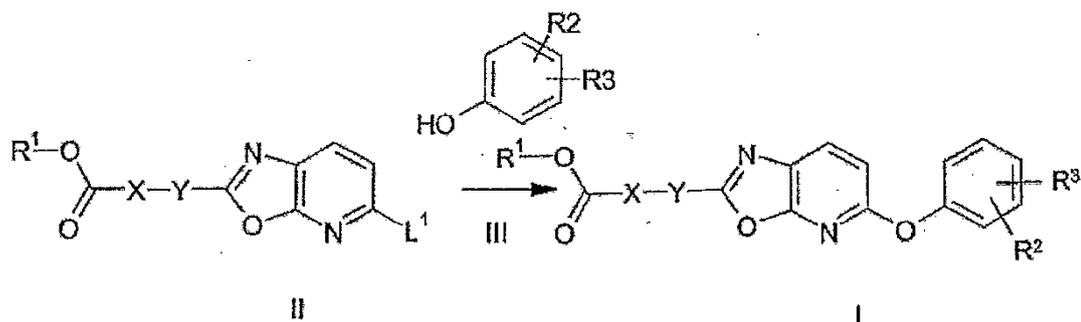
R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno;

R⁵ (C₁-C₄)-alquilo.

Del mismo modo, también en relación con todos los compuestos específicos dados a conocer en este caso, como los compuestos de los ejemplos, que representan formas de ejecución de la invención, en los que los diversos grupos y números en la definición general de compuestos de la fórmula I poseen los significados específicos presentes en el respectivo compuesto específico, es válido que son objeto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras y/o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y en forma de sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico, y en forma de solvatos de tales compuestos o tales sales aceptables desde el punto de vista fisiológico. Independientemente de que en este caso se dé a conocer un compuesto específico como compuesto libre y/o como sal específica, éste es objeto de la invención tanto en forma de compuesto libre, como también en forma de sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico, y en la presentación de una sal específica adicionalmente en forma de esta sal específica y en forma de solvatos de tal compuesto o de tales sales aceptables desde el punto de vista fisiológico. Por consiguiente, también es objeto de la invención un compuesto de la fórmula I, que es seleccionado a partir de uno o varios de los compuestos específicos de la fórmula I dados a conocer en este caso, incluyendo los compuestos de los ejemplos indicados a continuación, y las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista fisiológico, y los solvatos de tal compuesto o de tales sales aceptables desde el punto de vista fisiológico, siendo objeto de la invención el compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o como mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, en tanto sean aplicables. Se cita como ejemplo un compuesto de la fórmula I o un solvato del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, que es seleccionado a partir de ácido {4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético, 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico, 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico y 3-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propiónico.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la obtención de compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, según los cuales son obtenibles los compuestos, y que se presentan a continuación.

En un procedimiento se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula I,

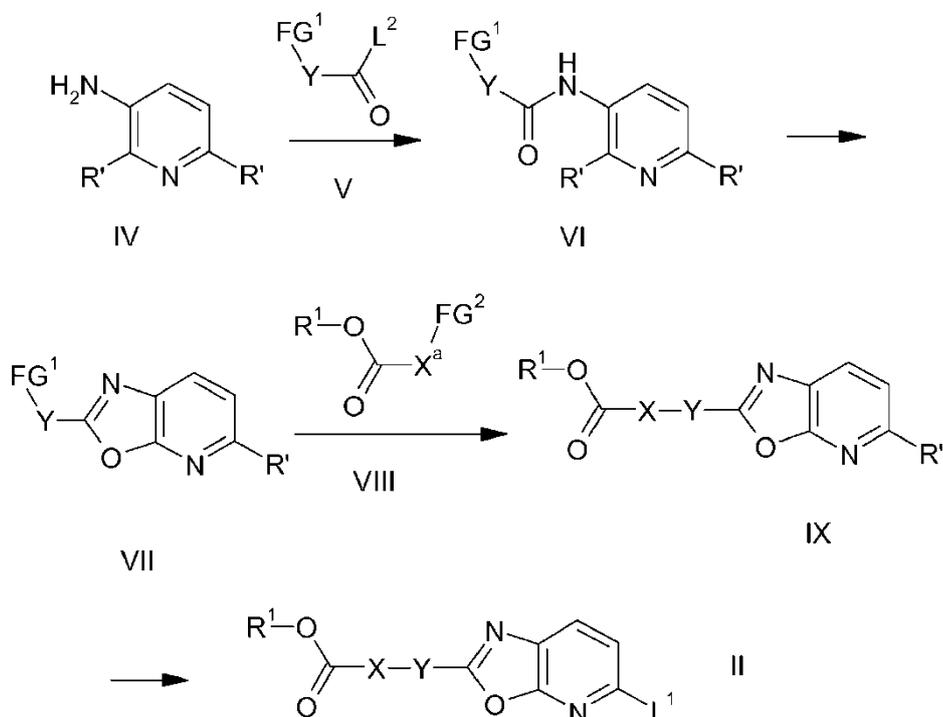


donde los grupos X, Y, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas II y III son definidos como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente se pueden presentar grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se transforma posteriormente en el grupo definitivo. El grupo L¹ en los compuestos de la fórmula II es un grupo saliente, que se puede substituir en una reacción de substitución nucleófila aromática, en caso dado catalizada, como un átomo de halógeno, a modo de ejemplo flúor, cloro o bromo, o un grupo sulfónico, a modo de ejemplo un grupo de la fórmula -S(O)₂-Alk, siendo Alk un grupo (C₁-C₄)-alquilo, a modo de ejemplo metilo o etilo.

La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III es una reacción de substitución nucleófila aromática, en caso dado catalizada, en el átomo de carbono en la posición 6 del anillo de oxazolo[5,4-b]piridina, es decir, en la agrupación piridina, y se puede llevar a cabo bajo condiciones standard para tales reacciones, que son convenientemente conocidas por el especialista. La reacción se puede llevar a cabo también en presencia de sistemas catalizadores, por ejemplo toilsulfinato sódico o sales o complejos de cobre o paladio. En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, a modo de ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter, como tetrahidrofurano (THF), dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o 1,2-dimetoxietano (DME), una cetona, como acetona o butan-2-ona, un éster, como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo, como acetonitrilo, una amina, como N,N-diimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) o N-metil-pirrolidin-2-ona (NMP), o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 250°C, a modo de ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 200°C, según particularidades del caso respectivo. Para el aumento de la reactividad, en general es conveniente añadir una base, a modo de ejemplo una amina terciaria, como trietilamina, etilidisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica, como hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato metálico alcalinotérreo, como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o una amida, como

metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula III se puede tratar también por separado con una base y transformar en una sal antes de la reacción con el compuesto de la fórmula II. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un sistema catalizador, en este caso se emplean catalizadores que pueden contener un ion metálico o un metal en el grado de oxidación 0, en este caso se emplean preferentemente metales nobles o sales de metales nobles, entre los cuales son preferentes a su vez paladio y cobre. La catálisis requiere frecuentemente la presencia de determinados ligandos complejantes de metales, que posibilitan por primera vez la formación de una especie con actividad catalítica o estabilizan la misma. Los complejos metal-ligando se pueden añadir a la reacción o se forman in situ. A modo de ejemplo, tales sistemas catalizadores pueden contener cobre o sales de cobre (I), especialmente halogenuros de cobre (I) o carboxilatos de cobre (I), en especial yoduro de cobre (I) o tiofenocarboxilato de cobre (I), o también complejos de cobre (I) formados previamente, por ejemplo hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitril)cobre (I), por separado o en presencia de ligandos, por ejemplo ligandos diamina o 1,10-fenantrolina. Por lo demás, tales sistemas catalizadores pueden estar constituidos o formados, por ejemplo, por complejos de paladio o sales de paladio en presencia de ligandos, por ejemplo por complejos de paladio (0), en especial tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0), o acetato de paladio, trifluoracetato de paladio o halogenuros de paladio, en especial cloruro de paladio en presencia de ligandos, en especial ligandos difosfina, como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxantenos, o complejos formados previamente, como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0). Por lo demás, también se pueden emplear catalizadores sencillos, por ejemplo, la sustitución nucleófila aromática de halogenuros, en especial cloruros de 2-piridina, se puede catalizar mediante bencenosulfatos alcalinos o alcalinotérreos sustituidos, en especial mediante toliisulfonato sódico.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son obtenibles según tipos de procedimiento descritos en la literatura, o en ajuste a los mismos, y en muchos casos en el comercio. Los compuestos de la fórmula II son obtenibles, a modo de ejemplo, mediante reacción de un derivado de 3-amino-piridina de la fórmula IV con un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, ciclización del último compuesto bajo formación del sistema de anillo de oxazolo[5,4-b]piridina para dar un compuesto de la fórmula VII, e introducción de la agrupación R¹O-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 puede ser ya un compuesto de la fórmula II en dependencia del significado de R¹ y L¹, y en caso dado modificación del grupo R¹ en el compuesto de la fórmula IX, bajo obtención de un compuesto de la fórmula II.



Los grupos X, Y y R¹ en los compuestos de las fórmulas II, V, VI, VII, VIII y IX son definidos como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente se pueden presentar grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se transforma más tarde en el grupo definitivo. El grupo X^a en los compuestos de la fórmula VIII es definido como el grupo X en los compuestos de la fórmula I, o comprende una parte del grupo X en el compuesto de la fórmula II deseado, de modo que tras la reacción de compuestos de las fórmulas VII y VIII, el grupo X^a y cada parte de los grupos FG¹ y FG² que queda en el compuesto de la fórmula IX forman conjuntamente el grupo X

deseado. A modo de ejemplo en el caso en el que el grupo X representa un grupo alcanodiiloxi, el grupo X^a en el compuesto de la fórmula VIII puede ser el grupo alcanodiiloxi deseado, y el grupo FG² puede ser un átomo de hidrógeno unido al átomo de oxígeno, o el grupo X^a puede ser la parte alcanodiilo, el grupo FG² es un grupo saliente, y el grupo FG¹ en el compuesto de la fórmula VII es un grupo hidroxilo, cuyo átomo de oxígeno forma entonces el grupo alcanodiiloxi deseado junto con la parte alcanodiilo tras alquilación del compuesto de la fórmula VII con el compuesto de la fórmula VIII.

Los grupos FG¹ y FG² en los compuestos de las fórmulas V, VI, VII y VIII son grupos funcionales que son apropiados para el tipo de acoplamiento empleado para la formación del grupo X deseado a partir del grupo X^a y cada parte de los grupos FG¹ y FG² que queda en el compuesto de la fórmula IX. A modo de ejemplo, si el grupo X^a se une a través de una reacción de sustitución nucleófila al grupo Y o a un átomo del grupo FG¹, como un átomo de oxígeno en un grupo hidroxilo, que representa FG¹, como se menciona anteriormente, en el caso de FG² se puede tratar de un grupo saliente, como un átomo de halógeno, como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo, como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o toluenosulfonilo. En general, el grupo FG¹ se presenta en el átomo de carbono en el grupo fenilo o grupo heterocíclico, que representa Y, que porta el grupo X en los compuestos de las fórmulas IX, II y I. El grupo FG¹ en los compuestos de las fórmulas V, VI y VII se puede presentar también en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se transforma más tarde en el grupo que reacciona con el compuesto de la fórmula VIII en el compuesto de la fórmula VII. A modo de ejemplo un grupo hidroxilo, que representa FG¹ en el compuesto de la fórmula VII, se puede presentar en forma protegida en los compuestos de las fórmulas V y VI, a modo de ejemplo en forma de un grupo hidroxilo eterificado, como un benciléter o un alquiler, como un metiléter. Tales éteres se pueden disociar según métodos convenientemente conocidos por el especialista. En la literatura se encuentra una sinopsis de métodos para la eliminación de grupos protectores, a modo de 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 L¹ en el compuesto II es definido como se describe anteriormente.

El grupo L² en los compuestos de la fórmula V es un grupo saliente sustituible por vía nucleófila, y puede ser en especial un átomo de halógeno, como cloro o bromo, y el compuesto de la fórmula V, por consiguiente, puede ser un halogenuro de ácido carboxílico. L² puede ser también un grupo de la fórmula FG¹-Y-C(O)-O, y el compuesto de la fórmula V, por lo tanto, puede ser, a modo de ejemplo, un anhídrido de ácido carboxílico.

El grupo R' en los compuestos de las fórmulas IV, VI, VII y IX puede ser un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, como cloro o bromo.

Los compuestos que se presentan en la síntesis de compuestos de la fórmula I, como el compuesto de la fórmula IV, se pueden presentar también en otra forma tautómera, a modo de ejemplo en la forma ceto, si los grupos R' en el compuesto de la fórmula IV son grupos hidroxilo. Los compuestos que se presentan en la síntesis de compuestos de la fórmula I, incluyendo compuestos de partida, productos intermedios y productos, se pueden emplear, o bien obtener también en forma de una sal.

La reacción de compuestos de las fórmulas IV y V se puede llevar a cabo bajo condiciones standard para la acilación de una amina con un derivado de ácido carboxílico activado, como un halogenuro o anhídrido de ácido. En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, a modo de ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter, como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, una cetona, como acetona o butan-2-ona, un éster, como acetato de etilo o acetato de butilo, o agua, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C, a modo de ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. En general, la reacción se lleva a cabo bajo adición de una base, a modo de ejemplo una amina terciaria, como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica, como un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato metálico alcalino, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. La reacción de los compuestos de las fórmulas VI y VII se lleva a cabo en general en un disolvente inerte, a modo de ejemplo un alcohol, como metanol, etanol o isopropanol, o un éter, como THF, dioxano o DME, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, a modo de ejemplo temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, en presencia de una base, a modo de ejemplo un alcóxido, como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico o terc-butóxido potásico.

Si el grupo R' en el compuesto de la fórmula VI representa hidroxilo, la ciclización del compuesto de la fórmula IV para dar el compuesto de la fórmula VII se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un agente de halogenación, como un halogenuro de fósforo, como pentacloruro de fósforo u oxicluro de fósforo, o una mezcla de los mismos, en un disolvente inerte, a modo de ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, a temperaturas de aproximadamente 20°C a

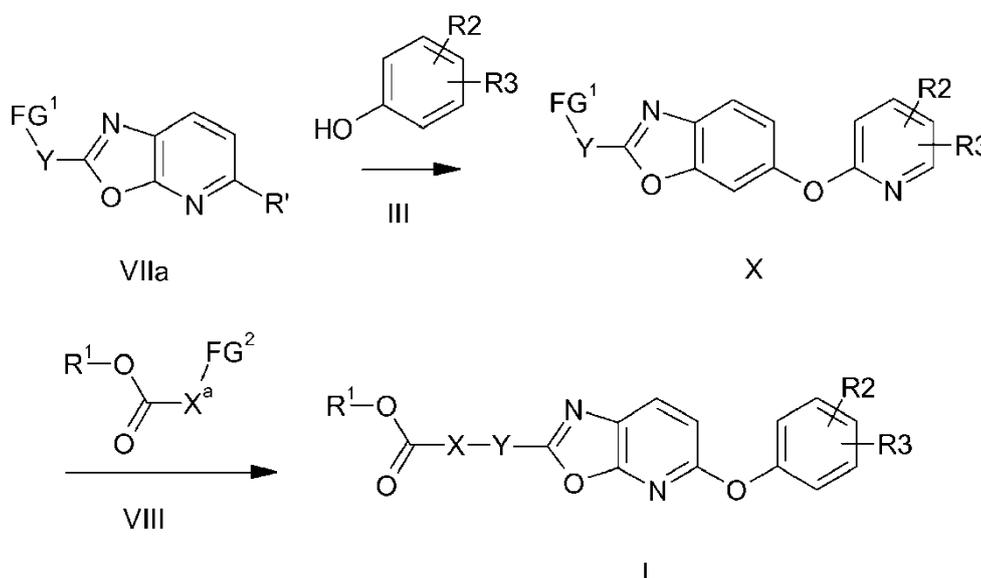
aproximadamente 100°C, a modo de ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C. Si el grupo R' en el compuesto de la fórmula VI representa halógeno, como cloro, la ciclización del compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto de la fórmula VII se puede llevar a cabo por vía térmica, a modo de ejemplo mediante calentamiento del compuesto de la fórmula VI en un disolvente inerte, como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, a modo de ejemplo tolueno, xileno o clorobenceno, o una amida, a modo de ejemplo DMF, DMA o NMP, o un nitrilo, a modo de ejemplo acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C, a modo de ejemplo a temperaturas de aproximadamente 120°C a aproximadamente 180°C, en caso dado bajo presión, y en caso dado en presencia de una base, como una amina terciaria, a modo de ejemplo trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o de una base inorgánica, a modo de ejemplo un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato metálico alcalino, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato sódico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. La ciclización térmica se puede llevar a cabo convenientemente en un reactor de microondas. Esta ciclización se puede llevar a cabo también en presencia de catalizadores. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un sistema catalizador, en este caso se emplean catalizadores que pueden contener un ion metálico o un metal en el grado de oxidación 0, en este caso se emplean preferentemente metales nobles o sales de metales nobles, entre los cuales son preferentes a su vez paladio y cobre. La catálisis requiere frecuentemente la presencia de determinados ligandos complejantes de metales, que posibilitan por primera vez o estabilizan la formación de una especie con actividad catalítica. Los complejos metal-ligando se pueden añadir a la reacción o formar in situ. A modo de ejemplo, tales sistemas catalizadores pueden contener cobre o sales de cobre (I), especialmente halogenuros de cobre (I) o carboxilatos de cobre (I), en especial yoduro de cobre (I) o tioenocarboxilato de cobre (I), o también complejos de cobre (I) formados previamente, por ejemplo hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitril)cobre (I), por separado o en presencia de ligandos, por ejemplo ligandos diamina o 1,10-fenantrolina. Por lo demás, tales sistemas catalizadores pueden estar constituidos o formados, por ejemplo, por complejos de paladio o sales de paladio en presencia de ligandos, por ejemplo por complejos de paladio (0), en especial tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), o acetato de paladio, trifluoracetato de paladio o halogenuros de paladio, en especial cloruro de paladio en presencia de ligandos, en especial ligandos difosfina, como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenos, o complejos formados previamente, como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0). Por lo demás, también se pueden emplear catalizadores sencillos, por ejemplo, la sustitución nucleófila aromática de halogenuros, en especial cloruros de 2-piridina, se puede catalizar mediante bencenosulfonatos alcalinos o alcalinotérreos sustituidos, en especial mediante toilsulfonato sódico.

El acoplamiento de compuestos de la fórmula VIII con compuestos de la fórmula VII se puede llevar a cabo mediante reacciones de diversos tipos, como se indica anteriormente, a modo de ejemplo a través de una reacción de alquilación. El grupo Y, a modo de ejemplo si porta un grupo hidroxilo que representa FG¹, se puede alquilar bajo empleo de un compuesto de la fórmula VIII, en el que FG² representa un grupo saliente apropiado para reacciones de sustitución nucleófilas, como un átomo de halógeno, como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo, como metanosulfonilo o toluenosulfonilo. La reacción de sustitución nucleófila en el átomo de carbono del compuesto de la fórmula VIII, que porta el grupo FG², se puede llevar a cabo bajo condiciones standard para tales reacciones, que son convenientemente conocidas por el especialista. En general, según particularidades del caso respectivo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, a modo de ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter, como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, un alcohol, como metanol, etanol o isopropanol, una cetona, como acetona o butan-2-ona, un éster, como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo, como acetonitrilo, una amida, como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, o una mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, a modo de ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C. Para el aumento de la nucleofilia del compuesto de la fórmula XIII y/o para el enlace de un ácido, que se libera en la reacción, en general es conveniente añadir una base, a modo de ejemplo una amina terciaria, como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica, como hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato metálico alcalino, como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o una amida, como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula VII, donde FG¹ representa hidroxilo, se puede tratar por separado con una base y transformar en una sal antes de la reacción con el compuesto de la fórmula VIII. Un compuesto de la fórmula VII, donde FG¹ representa hidroxilo, se puede transformar en un compuesto de la fórmula IX no solo mediante reacción con un compuesto de la fórmula VIII, donde FG² representa un grupo saliente como se ha indicado, sino también mediante reacción con el correspondiente alcohol, es decir, con un compuesto de la fórmula VIII, donde FG² representa hidroxilo, bajo las condiciones de reacción de Mitsunobu, en presencia de un azodicarboxilato, como dietilazodicarboxilato o diisopropilazodicarboxilato, y una fosfina, como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente inerte aprótico, a modo de ejemplo un éter, como THF o dioxano (s. O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28). El acoplamiento de compuestos de la fórmula VIII con compuestos de la fórmula VII a través de una reacción catalizada con metales de transición se puede llevar a cabo también bajo las condiciones de reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas con paladio, como la reacción de acoplamiento de Heck, Stille o Suzuki (véase A. de Meijere y F. Diederich (ed.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Wiley-VCH, 2004)).

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, si se ha obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VI, donde R' representa halógeno, como cloro, y el átomo de halógeno en el producto de ciclización no se ha substituido en el transcurso de la síntesis, a modo de ejemplo por un grupo hidroxilo durante la elaboración, o si se ha obtenido a partir de un compuesto de la fórmula VI, donde R' representa hidroxilo, y simultáneamente a la ciclización el segundo se halogena el segundo grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula VI, o bien VII, es decir, a modo de ejemplo se substituye por un átomo de cloro, como se puede presentar en la ciclización con ayuda de un halogenuro de fósforo u oxihalogenuro de fósforo. Si en el compuesto de la fórmula IX R' representa un grupo hidroxilo, un compuesto de la fórmula IX, bajo condiciones standard, se puede transformar en un compuesto de la fórmula II, en la que L¹ representa un átomo de halógeno, como por ejemplo cloro, a modo de ejemplo mediante tratamiento con un agente de halogenación, como un halogenuro de fósforo o un oxihalogenuro de fósforo. Según las particularidades del caso especial, como la reactividad del compuesto específico de la fórmula III, que se tiene que hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula II, puede ser ventajoso modificar el grupo R' en un compuesto de la fórmula IX, incluso si en este caso se trata ya de un grupo saliente. A modo de ejemplo, un compuesto de la fórmula IX, donde R' representa halógeno, como por ejemplo cloro, se puede transformar en un compuesto de la fórmula II, donde L¹ representa el grupo -S(O)₂-Alk, mediante tratamiento con un ácido alcanosulfínico de la fórmula Alk-S(O)-OH, donde Alk representa (C₁-C₄)-alquilo. Tal transformación se lleva a cabo en general en presencia de una base, como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato metálico alcalino, como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente inerte, como un hidrocarburo, como benceno, tolueno, xileno o clorobenceno, un éter, como THF, dioxano, dibutiléter, diisopropiléter o DME, una amida, como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 250°C, a modo de ejemplo a temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 200°C. Un ácido alcanosulfínico se puede tratar también con una base por separado y transformar en una sal antes de la reacción con el compuesto de la fórmula IX.

También se puede modificar el orden de pasos en la obtención de compuestos de la fórmula I, y hacer reaccionar, a modo de ejemplo, un compuesto de la fórmula VIIa con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula X, y hacer reaccionar el producto X obtenido con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula I,



donde los grupos X, Y, R¹, R² y R³ en los compuestos de las fórmulas III, VIIa, VIII y X son definidos como en los compuestos de la fórmula I, y adicionalmente se pueden presentar grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se transforma más tarde en el grupo definitivo, donde el grupo R' representa un halógeno, como por ejemplo cloro o bromo, y donde los grupos X^a, FG¹ y FG² en los compuestos de las fórmulas VIIa, VIII y X son definidos como anteriormente.

Las anteriores explicaciones sobre la reacción del compuesto de las fórmulas II y III y la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII son válidas correspondientemente para pasos de reacción correspondientes en tal síntesis de compuestos de la fórmula I.

Otros compuestos de la fórmula I son obtenibles a partir de compuestos apropiados, obtenidos según los procedimientos descritos anteriormente, mediante funcionalización o modificación de grupos funcionales contenidos según procedimientos standard, a modo de ejemplo mediante esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación,

alquilación, acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, transformación en sales, entre otros. A modo de ejemplo un grupo hidroxilo, que se puede liberar a partir de un grupo éter mediante disociación de éter, a modo de ejemplo con tribromuro de boro, o mediante desprotección a partir de un grupo hidroxilo protegido, se puede esterificar o eterificar para dar un carboxilato o un sulfonato. Las eterificaciones de grupos hidroxilo se pueden llevar a cabo convenientemente mediante alquilación con el respectivo compuesto halogenado, a modo de ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base, a modo de ejemplo un carbonato metálico alcalino, como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte, a modo de ejemplo una amida, como DMF o NMP, o una cetona, como acetona o butan-2-ona, o con el respectivo alcohol bajo las condiciones de reacción de Mitsunobu indicadas anteriormente. Un grupo hidroxilo se puede transformar en un halogenuro mediante tratamiento con un agente de halogenación. Un átomo de halógeno se puede substituir por diversos grupos en una reacción de substitución, en cuyo caso se puede tratar también de una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitro se puede reducir para dar un grupo amino, a modo de ejemplo mediante hidrogenación catalítica. Un grupo amino se puede modificar bajo condiciones standard para la alquilación, a modo de ejemplo mediante reacción con un compuesto halogenado, o mediante aminación reductora de un compuesto carbonílico, o para la acilación o sulfonilación, a modo de ejemplo mediante reacción con un derivado de ácido carboxílico reactivo, como un cloruro de ácido o anhídrido, o un cloruro de ácido sulfónico, o con un ácido carboxílico activado, que es obtenible a partir del ácido carboxílico, a modo de ejemplo mediante tratamiento con un agente de acoplamiento, como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida, como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluorborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) o tetrafluorborato de [(benzotriazol-1-il-oxi)dimetilaminometileno]dimetilamonio (TBTU). Un grupo carboxilato se puede hidrolizar bajo condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico se puede activar como se ha mencionado anteriormente, o transformar en un derivado reactivo, y hacer reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre, a modo de ejemplo en un grupo alquilo-S o en un anillo heterocíclico, se puede oxidar con un peróxido, como peróxido de hidrógeno o un perácido, para dar una agrupación sulfóxido S(O) o una agrupación sulfona S(O)₂. Un grupo ácido carboxílico, un grupo carboxilato y un grupo cetona se pueden reducir para dar un alcohol, a modo de ejemplo con ayuda de un hidruro complejo, como hidruro de litio y aluminio, borhidruro de litio o borhidruro sódico. Un compuesto de la fórmula I o un producto intermedio, como un compuesto de la fórmula II o IX, que contiene un doble enlace o un triple enlace en el grupo X, que es fácilmente obtenible a través de una reacción de acoplamiento catalizada con metales de transición a partir de un compuesto de la fórmula VIII con un doble o triple enlace en el grupo X^a, y un compuesto de la fórmula VII como se describe anteriormente, se puede transformar mediante hidrogenación en presencia de catalizadores de hidrogenado, como un catalizador de paladio, en un compuesto en el que X representa un grupo saturado.

Todas las reacciones empleadas en las síntesis de compuestos de la fórmula I descritas anteriormente son convenientemente conocidas por el especialista, y se pueden llevar a cabo bajo condiciones standard según, o en analogía a los procedimientos descritos en la literatura, a modo de ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), editorial Thieme, Stuttgart, o Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. En caso deseado, los compuestos de la fórmula I obtenidos, así como eventuales compuestos intermedios, se pueden purificar según procedimientos de purificación convencionales, a modo de ejemplo mediante recristalización o cromatografía. Como ya se ha mencionado, todos los compuestos de partida y productos intermedios empleados en las síntesis descritas anteriormente, que contienen un grupo ácido o básico, se pueden emplear también en forma de sales, y todos los productos intermedios y compuestos objetivo definitivos se pueden obtener también en forma de sales. Como se ha mencionado anteriormente del mismo modo, según las circunstancias del respectivo caso, para evitar un desarrollo no deseado de una reacción o de reacciones secundarias en el transcurso de la síntesis de un compuesto, en general puede ser necesario o ventajoso bloquear provisionalmente grupos funcionales mediante la introducción de grupos protectores, desproteger de nuevo los mismos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores, que se transforman más tarde en los grupos funcionales deseados. Como ejemplos de grupos protectores cítese grupos protectores de amino, en cuyo caso se trata de grupos acilo o grupos aciloxicarbonilo, a modo de ejemplo un grupo terc-butiloxicarbonilo (=Boc), que se puede eliminar mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (=TFA), un grupo benciloxicarbonilo, que se puede eliminar mediante hidrogenación catalítica, o un grupo fluoren-9-ilmetoxicarbonílico, que se puede eliminar mediante tratamiento con piperidina, y grupos protectores de grupos ácido carboxílico, que se pueden proteger como grupos éster, como terc-butiléster, que se pueden desproteger mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, o bencilésteres, que se pueden desproteger mediante hidrogenación catalítica. Como ejemplo de un grupo precursor cítese el grupo nitro, que se puede transformar en un grupo amino mediante reducción, a modo de ejemplo mediante hidrogenación catalítica. Tales estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores, que son apropiados en un caso determinado, son conocidos por el especialista.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y productos intermedios, que se presentan en la síntesis de compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X, donde X, X^a, Y, R¹, R², R³, R', FG¹, FG², L¹ y L² son definidos como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, y sus sales y solvatos de tales compuestos o tales sales, y su empleo como productos intermedios. La invención incluye también

5 todas las formas tautómeras de productos intermedios y compuestos de partida. Todas explicaciones y formas de ejecución indicadas respecto a los compuestos de la fórmula I son correspondientemente válidas también para los productos intermedios y productos de partida. En especial son objeto de la invención los nuevos compuestos de partida y productos intermedios específicos dados a conocer en este caso. Independientemente de que se den a conocer como compuesto libre y/o como sal específica, son objeto de la invención tanto en forma de compuestos libres, como también en forma de sus sales, y en el caso de presentación de una sal específica adicionalmente en forma de esta sal específica, y en forma de solvatos de tales compuestos o de tales sales.

10 Los compuestos de la fórmula I, en caso dado en combinación con otros compuestos eficaces desde el punto de vista farmacológico, se pueden administrar a animales, preferentemente mamíferos, incluyendo hombres, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí, o en forma de composiciones farmacéuticas. La administración se puede llevar a cabo por vía oral, a modo de ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos pelculados, grageas, granulados, cápsulas de gelatina duras y blandas, disoluciones, incluyendo disoluciones alcohólicas u oleaginosas, zumos, gotas, siropes, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, a modo de ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, a modo de ejemplo en forma de disoluciones para la inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, o infusión, en especial disoluciones acuosas. Por lo demás, los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en modos de alimentación farmacológica local, a modo de ejemplo en stents revestidos para la inhibición o reducción de restenosis en stent, o mediante aplicación local con ayuda de un catéter. La forma de administración apropiada depende, entre otras cosas, de la enfermedad a tratar y su gravedad.

20 La administración de los compuestos de la fórmula I se puede efectuar también por vía tópica.

25 Composiciones farmacéuticas apropiadas para la aplicación tópica sobre la piel se presentan como pomada, crema, loción, pasta, gel, hidrogel, spray, aerosol o aceite. Como soporte se pueden emplear vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El producto activo está presente en general en una concentración de un 0,0001 a un 15 % en peso de la composición, a modo de ejemplo de un 0,0005 a un 2 %.

En una forma de ejecución, el preparado tópico se presenta como gel.

En otra forma de ejecución, la formulación tópica se presenta como hidrogel.

30 Se entiende por un hidrogel un polímero que contiene agua, pero insoluble en agua, cuyas moléculas están enlazadas químicamente, por ejemplo mediante enlaces covalentes o iónicos, o físicamente, por ejemplo mediante engarce de las cadenas de polímero, para dar un retículo tridimensional. Mediante componentes polímeros hidrófilos incorporados, éstas se hinchan en agua bajo aumento de volumen considerable, pero sin perder su cohesión material. Un hidrogel está constituido, a modo de ejemplo, por un disolvente hidrófilo (por ejemplo agua), un agente humectante (por ejemplo glicerol), y un gelificante (por ejemplo croscarmelosa sódica).

Los siguientes ejemplos muestran preparados de gel apropiados.

35 Ejemplo de preparado 1

Compuesto del ejemplo 1	0.0004%
Glicerol 85%	10%
Metilparabeno	0.2%
Propilparabeno	0.03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	qs (para ajuste a pH 7.5)
Agua	ad 100%

ES 2 562 852 T3

Ejemplo de preparado 2

Compuesto del ejemplo 1	0.04%
Glicerol 85 %	10%
Metilparabeno	0.2%
Propilparabeno	0.03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	qs (para ajuste a pH 7.5)
Agua	ad 100%

Ejemplo de preparado 3

Compuesto del ejemplo 1	0.0004%
PEG400	10%
Metilparabeno	0.2%
Propilparabeno	0.03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	qs (para ajuste a pH 7.5)
Agua	ad 100%

5

Ejemplo de preparado 4

Compuesto del ejemplo 1	0.04%
PEG400	10%
Metilparabeno	0.2%
Propilparabeno	0.03%
Croscarmelosa sódica	4%
HCl / NaOH	qs (para ajuste a pH 7.5)
Agua	ad 100%

Los hidrogeles son preparados para la aplicación dérmica. Los hidrogeles se pueden aplicar sobre áreas heridas abiertas. Los hidrogeles contienen el medicamento en forma disuelta, mediante lo cual se garantiza una penetración en piel y tejidos rápida. Mediante un proceso de obtención aséptico se garantiza que no lleguen a la herida impurezas microbiológicas adicionales mediante la aplicación del medicamento. En una forma de ejecución se incorporan adicionalmente al hidrogel agentes conservantes (metil- y propilparabenos), para mantener reducida la carga por gérmenes.

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

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

La cantidad de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico en las composiciones farmacéuticas se sitúa normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, a modo de ejemplo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, a modo de ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis unitaria, pero también puede ser más elevada según la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas contienen por regla general aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 90 % en peso de compuesto de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico. Las composiciones farmacéuticas se pueden obtener de modo conocido en sí. A tal efecto se reúne uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico, con una o varias sustancias soporte farmacéuticas sólidas o líquidas, o vehículos y/o aditivos o sustancias auxiliares, y si se desea un medicamento combinado, otros compuestos eficaces desde el punto de vista farmacológico con acción terapéutica o profiláctica en una forma apropiada para la administración y dosificación, que se puede emplear entonces en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias soporte y aditivos se pueden emplear sustancias orgánicas e inorgánicas apropiadas, que no reaccionan de modo no deseado con los compuestos de la fórmula I o sus sales o solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico. Como ejemplos de tipos de aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y en los medicamentos cítese agentes deslizantes, sustancias conservantes, espesantes, estabilizadores, agentes explosivos, agentes humectantes, agentes para la consecución de un efecto de depósito, emulsionantes, sales, a modo de ejemplo para la influencia de la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y sustancias aromáticas. Son ejemplos de sustancias soporte y aditivos agua, disolución fisiológica de cloruro sódico, aceites vegetales, ceras, alcoholes, como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o glicerina, polioles, manita, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, triacetato de glicerina, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono, como lactosa, glucosa, sacarosa, o almidón, como almidón de maíz, ácido esteárico o sales de ácido esteárico, como estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina, o mezclas de los mismos, a modo de ejemplo mezclas de agua con uno o varios disolventes orgánicos, como mezclas de agua con alcoholes. También se puede liofilizar los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista fisiológico, y emplear los liofilizados obtenidos, a modo de ejemplo, para la obtención de composiciones de inyección.

La dosificación de un compuesto de la fórmula I a administrar y/o de una sal y/o un solvato aceptable desde el punto de vista fisiológico depende del caso particular, y se debe adaptar por el médico según las reglas y los procedimientos habituales, como es habitual, para la consecución de una acción óptima. A modo de ejemplo, depende del tipo y gravedad de trastorno a tratar, del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta de la persona o el animal a tratar, de la eficiencia y período de acción del compuesto empleado, de si el tratamiento es para la terapia de una afección aguda o crónica, o es profiláctico, y si además de un compuesto de la fórmula I se administran otros productos activos. En general es apropiada una dosis diaria, a modo de ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (respectivamente mg por kg de peso corporal) para la administración en un adulto de 75 kg de peso para la consecución de los resultados deseados. En este caso, la dosis diaria se puede administrar como dosis aislada o, en especial en el caso de administración de mayores cantidades, en varias, a modo de ejemplo dos, tres o cuatro dosis aisladas. La administración se puede llevar a cabo también continuamente, a modo de ejemplo mediante infusión o inyección continua. En el caso particular, según comportamiento individual puede ser necesario desviarse superior o inferiormente de las dosificaciones indicadas.

Los siguientes ejemplos explican la invención.

Si los compuestos de los ejemplos se purificaron un un grupo básico mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en material de columna de fase inversa (material de columna RP), y en el caso del agente eluyente, como es habitual, se trata de una mezcla de gradiente de agua y acetonitrilo con ácido trifluoracético (TFA), éstos se obtienen parcialmente en forma de su sal de adición de ácido con ácido trifluoracético según las particularidades de elaboración, como condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos de los ejemplos y sus fórmulas estructurales no se indica ningún ácido trifluoracético contenido de tal naturaleza.

Los compuestos obtenidos se caracterizaron en general mediante datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en especial espectro de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (Rt; en min), que se obtuvieron mediante caracterización analítica por HPLC/MS combinada (LC/MS), y/o espectros de NMR (NMR = resonancia magnética nuclear). En la caracterización por NMR se indican el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de carbono y la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, dt = triplete doble, q = cuadruplete, m = multiplete; br = ancho) de las señales. En la caracterización por MS se indica el general el índice de masa (m/z) del pico del ion molecular M, por ejemplo M^+ , o de un ión análogo, como del ión M+1, por ejemplo $[M+1]^+$, del ion molecular protonado $[M+H]^+$, que se formó según el método de ionización empleado. En el caso del método de ionización se trataba en general de ionización por electrospray (ESI). Se emplearon las siguientes condiciones de LC/MS.

Método LC1

Columna: Phenomenex, 4 μ M, 10 x 2 mm, 1,7 μ m; flujo: 1,1 ml/min; agente eluyente A: agua + 0,05 % de ácido trifluoroacético; agente eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de un 93 % de A + un 7 % de B a un 5 % de A + un 95 % de B en 1,2 min, después un 5 % de A + 95 % de B durante 0,2 min; método de ionización MS: ESI⁺.

15 Método LC2

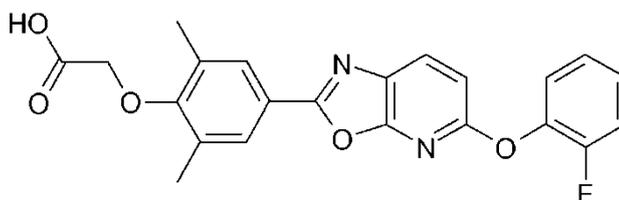
Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; flujo: 0,9 ml/min; agente eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; agente eluyente B: acetonitrilo + un 0,08 % de ácido fórmico; gradiente: de un 95 % de A + un 5 % de B a un 5 % de A + un 95 % de B en 1,1 min, después un 5 % de A + 95 % de B durante 0,6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

20 Método LC3

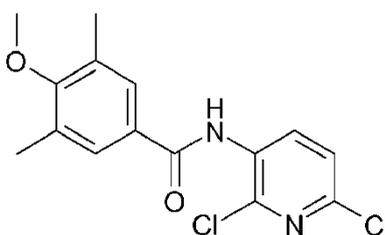
Columna: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; flujo: 0,9 ml/min; agente eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico; agente eluyente B: acetonitrilo + un 0,035 % de ácido fórmico; gradiente: de un 95 % de A + un 5 % de B a un 5 % de A + un 95 % de B en 1,1 min, después un 5 % de A + 95 % de B durante 0,6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

25 Ejemplo 1

Ácido {4-[5-(2-fluor-fenoxi)oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}acético



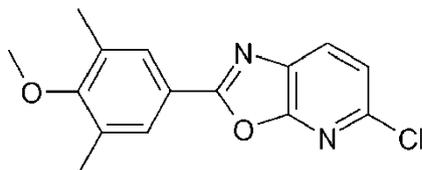
(a) N-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida



A una disolución de 5,00 g de 2,6-dicloro-piridin-3-il-amina en 50 ml de diclorometano anhidro se añadió gota a gota en primer lugar una disolución de 2,7 ml de piridina absoluta en 5 ml de diclorometano anhidro. A continuación se añadieron 6,70 g de cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetil-benzilo, disueltos en 15 ml de diclorometano anhidro, y se agitó la reacción durante 1 h a 0°C y después durante 16 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió entonces disolución acuosa de hidrogenosulfato sódico al 10 %, y se agitó durante 15 minutos. A continuación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron por evaporación en vacío. Se obtuvo 10,00 g (100 %) de producto, que se empleó sin purificación adicional en el siguiente paso.

LC/MS (método LC1): Rt = 0,99 min; m/z = 325,00 [M+H]⁺.

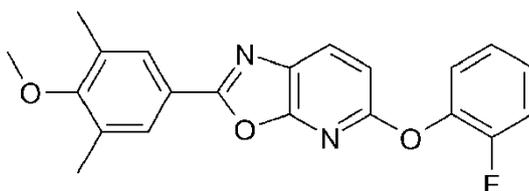
(b) 5-cloro-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-oxazolo[5,4-b]



5 En un recipiente para microondas se disolvieron 1,03 g de N-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se mezcló con 30 mg de yoduro de cobre (I), 57 mg de 1,10-fenantrolina y 1,54 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calentó entonces en un sintetizador de microondas durante 2 h a 140°C. Para la elaboración se añadió la mezcla a 10 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se reunieron y se eliminó el disolvente en vacío. Se obtuvo 0,88 g (98 %) de producto, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

10 LC/MS (método LC2): Rt = 1,41 min; m/z = 289,07 [M+H]⁺.

(c) 5-(2-fluor-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-diimetil-fenil)-oxazolo[5,4-b]piridina

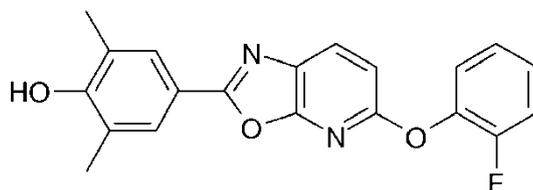


15 En un recipiente para microondas se disolvieron 0,75 g de 5-cloro-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-oxazolo[5,4-b]piridina en 12 ml de N,N-dimetilformamida absolutizada, y se mezcló con 0,30 g de 2-fluorfenol y 1,02 g de carbonato de cesio. La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 45 min a 180°C. Para la elaboración se añadió la mezcla a disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de hidrogenosulfato sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación. El producto crudo se purificó mediante reprecipitación de acetonitrilo, y se obtuvo a partir de producto sólido y aguas madre un total de 0,52 g (55 %) de producto.

20

LC/MS (método LC3): Rt = 1,23 min; m/z = 365,16 [M+H]⁺.

(d) 4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetilfenol

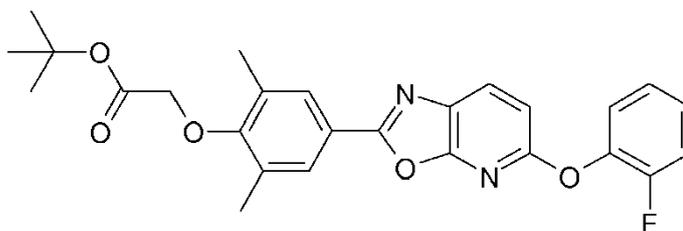


25 Se enfrió una disolución de 1,60 g de 5-(2-fluor-fenoxi)-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-oxazolo[5,4-b]piridina en 50 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se mezcló durante un intervalo de tiempo de 30 minutos con 10,5 ml de una disolución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. La mezcla se agitó 1 h a 0°C y después 3 h más a temperatura ambiente. Para la elaboración se mezcló la mezcla de reacción lentamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó en vacío. Las aguas madre se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron por evaporación. Tras reunión de producto sólido y aguas madres concentradas por evaporación se obtuvo 1,54 g (100 %) de compuesto del título.

30

LC/MS (método LC2): Rt = 1,37 min; m/z = 351,10 [M+H]⁺.

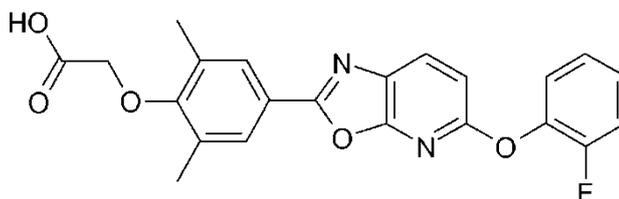
(e) {4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetato de terc-butilo



5 Se mezcló una disolución de 250 mg de 4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetilfenol en 3,5 ml de dimetilformamida con 395 mg de carbonato potásico, y después se añadieron 181 mg de bromoacetato de terc-butilo. La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente. Después se mezcló la carga de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación. Se obtuvo 173 mg (52 %) de compuesto del título, que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación subsiguiente.

LC/MS (método LC2): Rt = 1,34 min; m/z = 465,20 [M+H]⁺.

(f) Ácido {4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acético

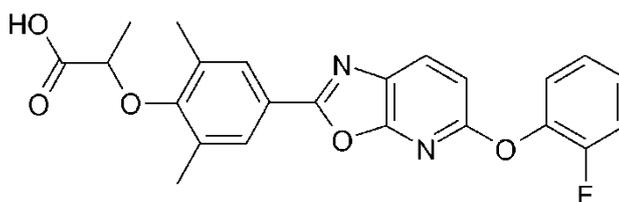


10 Se mezcló una disolución de 170 mg de {4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-acetato de terc-butilo en 3 ml de diclorometano con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó 16 h a temperatura ambiente. Después se concentró la carga por evaporación en vacío, se purificó a través de HPLC preparativa, y se liofilizó. Se obtuvo 85 mg (57 %) de compuesto del título.

15 LC/MS (método LC2): Rt = 1,32 min; m/z = 409,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

Ácido 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico

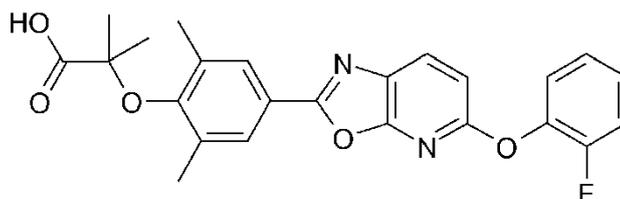


20 Se obtuvo ácido 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propiónico en analogía al ejemplo 1 (etapas (e) y (f) mediante reacción de 4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetilfenol con ácido 2-bromopropionato de terc-butilo, y subsiguiente disociación de éster.

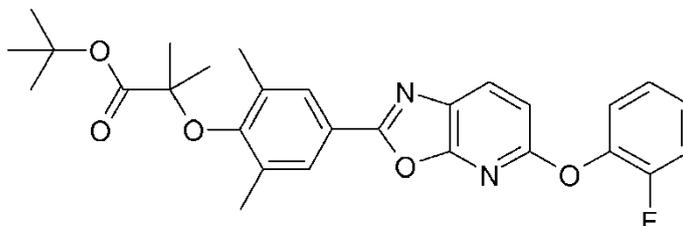
LC/MS (método LC2): Rt = 1,35 min; m/z = 423,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Ácido 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metilpropiónico



(a) 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propionato de terc-butilo

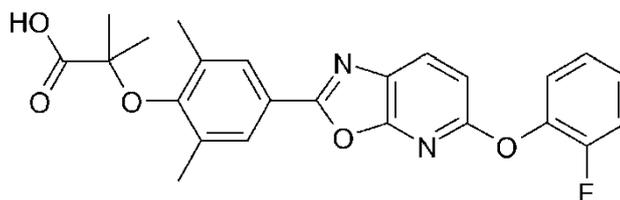


5 Bajo refrigeración de hielo se disolvieron 72 mg de trifetilfosfina en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se añadieron 47 mg de azodicarboxilato de dietilo. Después de 15 min se añadieron 80 mg de 4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetilfenol, seguidos de 32 μ l de trietilamina y 44 mg de ácido alfa-hidroxiisobutirato de terc-butilo. Después se agitó la carga de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, y se añadieron, de nuevo bajo refrigeración de hielo, 72 mg de trifetilfosfina y 47 mg de azodicarboxilato de dietilo. Tras otras 4 h a temperatura ambiente se concentró la carga por evaporación y se purificó por medio de HPLC preparativa. Se obtuvo 60 mg (53 %)

10 (%) de compuesto del título.

LC/MS (método LC2): Rt = 1,52 min; m/z = 493,27 [M+H]⁺.

(b) Ácido 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico

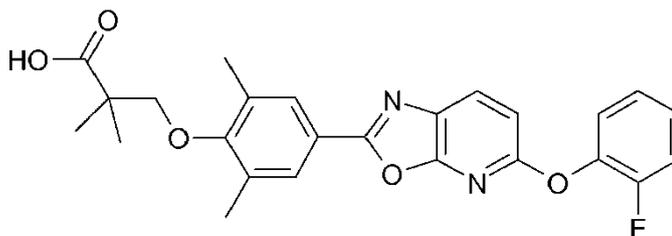


15 Se obtuvo ácido 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propiónico en analogía al ejemplo 1 (etapa (f)) mediante disociación de éster de 2-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-metil-propionato de terc-butilo.

LC/MS (método LC2): Rt = 1,36 min; m/z = 437,19 [M+H]⁺.

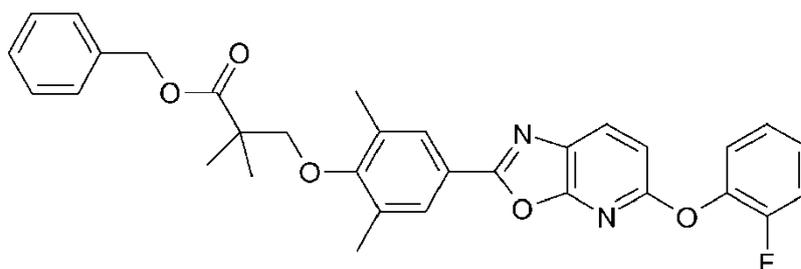
Ejemplo 4

Ácido 3-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propiónico



20

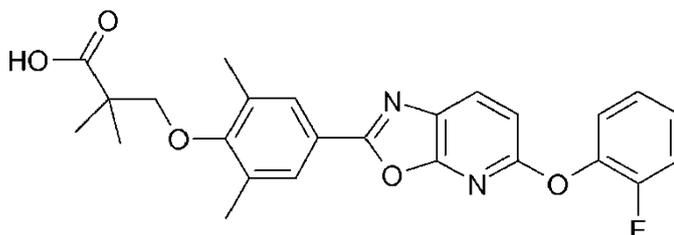
(a) 3-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propionato de bencilo



En analogía al ejemplo 3 (etapa (a)), mediante reacción de 250 mg de 4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetilfenol con 178 mg de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato de bencilo, se obtuvo 160 mg (41 %) de 3-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propionato de bencilo.

5 LC/MS (método LC2): Rt = 1,53 min; m/z = 514,37 [M+H]⁺.

(b) Ácido 3-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propiónico



10 Se mezcló una disolución de 150 mg (41 %) de 3-{4-[5-(2-fluor-fenoxi)-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2,2-dimetil-propionato de bencilo en 7,5 ml de acetato de etilo con 50 mg de paladio sobre carbón (5 %) y se hidrogenó a 5 bar durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró por evaporación. Se obtuvo 100 mg (80 %) de compuesto del título.

LC/MS (método LC2): Rt = 1,40 min; m/z = 451,21 [M+H]⁺.

Determinación de la acción farmacológica

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

15 Para la determinación de la activación del receptor de Edg-1 mediante los compuestos según la invención se empleó un ensayo GTP-γ-S (GTP-γ-S = guanosin-5'-[tio]trifosfato) sobre el enlace en receptor acoplado a proteína G, a base del principio de ensayo de proximidad de escintilación, aplicándose un preparado de membrana celular de una línea celular CHO-Flp-In, que sobreexpone constitutivamente el receptor de Edg-1 humano.

(a) Generación de la línea celular

20 El sistema de expresión Flp-InTM (Invitrogen, nº cat. K6010-01) permite la generación de líneas celulares de mamíferos estables, en las que el gen interesante se ha integrado mediante recombinación homóloga en un punto genómico específico, que se denomina punto FRT (FRT = Flp Recombination Target), con ayuda de una recombinasa Flp codificada a través del plásmido de expresión pOG44. La integración del segmento de expresión pcDNA5/FRT en el genoma de línea celular huésped Flp-In conduce a la transcripción del gen interesante. Las
25 células transferidas de manera estable son resistentes a higromicina.

Un día antes de la transfección se sembraron 200 000 células Flp-In-CHO en medio Ham-F-12 (Invitrogen, nº cat. 31765) con un 10 % de suero de ternera fetal (FCS; Perbio Science, nº cat. SH30068.03) en una placa con 6 cavidades, y se incubó durante la noche a 37°C/5 % de CO₂. Bajo empleo del reactivo de transfección FuGENE®-6 (Roche, nº cat. 11988387001) se cotransfirieron células con el plásmido de expresión de Flp-recombinasa pOG44 y un plásmido modificado, que contiene adicionalmente el gen edg-1 (número de acceso NM_001400) y se denomina
30 pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1, con una proporción de 9 : 1. Para la obtención del plásmido pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST modificado se adaptó el plásmido Invitrogen pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen, nº cat. V6520-20) mediante inserción de un cassette de entrada con un gen ccdB y un punto de recombinación de attR que flanquea el gen resistente a cloroanfenicol (Gateway Conversion System, Invitrogen, nº cat. 11828-029) al sistema de clonación Gateway® (Invitrogen). Además, antes del punto de recombinación 5'-att se añadió un epitopo FLAG-Tag, para
35

posibilita una expresión recombinante de proteínas con FLAG-Tag N-terminal.

5 Para la transfección de una cavidad se mezclaron 1,08 µg de pOG44 y 0,12 µg de pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 con 100 µl de medio Ham-F-12 exento de suero con 6 µl de reactivo de transfección FuGENE®-6. Tras 20 min de incubación se distribuyó el complejo reactivo de transfección/ADN gota a gota sobre las células. Las células se incubaron 24 h de 37°C. Después se trasladaron las células de tres cavidades a una botella T75 (Greiner Cellstar®, nº cat. 658175) con medio Ham-F-12 con un 10 % de FCS, pero sin antibiótico, y se incubó 24 h más. 48 h tras la transfección se substituyó el medio por medio de selección (Ham F-12 con un 10 % de FCS y 300 µg/ml de higromicina B (Invitrogen, nº cat. 10687-010)). El medio se substituyó cada 2 a 3 días hasta que había crecido una población de células resistente. Las células se dividieron varias veces y se sembraron en una nueva botella, de modo que las células no alcanzaron más de un 25 % de confluencia. Después de 2 semanas de selección, las células se trasladaron a botellas T175 (Greiner Cellstar® 660175) y se cultivaron para la producción de cargas. Las células se cosecharon mediante tratamiento breve (2 a 5 min) con acutasa (PAA, nº cat. L11-007) a partir de las botellas de cultivo, se resuspendieron en medio de selección (véase anteriormente), y se centrifugaron 5 min a 200 x g. Las células se resuspendieron en una mezcla de un 90 % de FCS y un 10 % de dimetilsulfóxido, y se almacenaron congeladas en nitrógeno líquido.

(b) Preparado de membrana

A partir de la línea celular CHO-Flp-In descrita anteriormente, que sobreexpone constitutivamente el receptor Edg-1 humano se obtuvo un preparado de membrana según métodos standard. En resumen, las células crioconservadas se recogieron, y se cultivaron en botellas de cultivo celular T175 (Becton Dickinson, nº cat. 35 5001) hasta confluencia. El cultivo celular se detuvo mediante lavado con disolución de sal común exenta de calcio tamponada con fosfato (PBS; Gibco, nº cat. 14190), y las células se cosecharon con una espátula de goma en PBS frío a 4°C y exento de calcio con un cocktail inhibidor de proteasa (Complete Protease Inhibitor; Roche, nº cat. 1697498; 1 comprimido por 50 ml), y después se centrifugaron a 4°C 15 min con 1100 x g (Heraeus Minifuge T). Para la lisis celular se resuspendió el aglomerado en tampón hipotónico frío a 4°C constituido por HEPES 5 mM (Sigma-Aldrich, nº cat. H-0981), EDTA 1 mM (sal disódica; Merck, nº cat. 8418) con cocktail inhibidor de proteasa (como anteriormente), en el que se almacenaron las células aún 15 min sobre hielo. Tras la lisis se centrifugaron las células a 4°C 10 min con 400 x g (Heraeus Minifuge T). El aglomerado se deshizo en un homogeneizador Dounce, se diluyó con el exceso de la centrifugación previa, y después se centrifugó a 4°C 10 min con 500 x g (Heraeus Minifuge T), para separar núcleos y células aún intactas de las membranas, presentes principalmente en exceso. El exceso se diluyó después en tampón hipotónico, y se centrifugó a 4°C con aproximadamente 18600 x g 2 h (Beckmann, Avanti J251). Después se resuspendió el aglomerado de membrana en un tampón de almacenaje constituido por HEPES 20 mM; NaCl 150 mM (Merck, nº cat 6400), EDTA 1 mM (como anteriormente) con cocktail inhibidor de proteasa (como anteriormente). El preparado de membrana se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C. La concentración proteica del preparado de membrana se determinó en una muestra con ayuda de un ensayo proteico comercial (Bio-Rad, DC Protein Assay, nº cat. 500-0113, 500-0114, 500-0115).

(c) Ensayo GTP-γ-S

El preparado de membrana Edg-1 obtenido en (b) se empleó en un ensayo de proximidad de escintilación adquirible comercialmente (kit SPA) en el enlace en receptor acoplado a proteína G de Amersham Biosciences/GE Healthcare (Code RPNQ0210), induciendo la emisión de luz y permitiendo la cuantificación de la acción in vitro del compuesto Edg-1-agonista el enlace inducido por ligandos de GTP-γ-S radiomarcado con ³⁵S en la membrana que contiene receptor, que está unida a perlas de escintilación. El ensayo se llevó a cabo en una placa con 96 cavidades, esencialmente tras las indicaciones del fabricante. Antes del comienzo del experimento se suspendieron perlas de escintilación en un tampón de reconstitución constituido por Tris-HCl (pH 7,4) con un 0,1 % (w/v) de azida sódica, y después se diluyeron sobre hielo con tampón de ensayo (constituido por HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM (como anteriormente), ditiotreitól 1 mM (DTT), ajustado a pH 7,4) a una concentración final de perlas de 30 mg/ml.

Las cavidades se mezclaron con 10 µl de tampón de ensayo indicado, 10 µl de disolución de guanosindifosfato 100 µM (disolución de GDP) y 10 µl de una disolución de compuesto de ensayo en tampón de ensayo/dimetilsulfóxido, lo que proporciona una concentración final de compuesto de ensayo de 10 µM. En lugar de la disolución de compuesto de ensayo, para los controles elevados se añadieron 10 µl de una disolución de 1-fosfato de esfingosina (S1P; Sigma, nº cat. S-9666), lo que proporcionó una concentración final de S1P de 10 µM, y para los controles reducidos se añadieron 10 µl de tampón de ensayo en las respectivas cavidades. Todas las cavidades contenían cantidades equivalentes de dimetilsulfóxido. Después se añadieron en cada cavidad 10 µl de una disolución de [³⁵S]GTP-γ-S (4 nM y el preparado de membrana Edg-1 obtenido en (b) (15 µg de proteína de membrana en 100 µl de tampón de ensayo). Tras incubación de las placas a temperatura ambiente durante un intervalo de 5 min se añadieron 50 µl de la suspensión de perlas de escintilación indicada (30 mg/ml). Tras un intervalo de tiempo de incubación adicional de 45 min a temperatura ambiente, las placas se centrifugaron 10 min con 500 x g. La cuantificación del enlace [³⁵S]GTP-γ-S, y por consiguiente de la activación de receptor, se midieron con ayuda de un contador Beta (Microbeta, Wallac) durante un intervalo de tiempo de 1 min. Los valores se corrigieron de fondo mediante substracción de los respectivos controles reducidos. Todas las medidas se llevaron a cabo tres veces. La activación

del receptor mediante el compuesto de ensayo se expresó en % del respectivo control elevado (10 μ M S1P; se considera un 100 % de activación). Las activaciones observadas con compuestos de los ejemplos a 10 μ M se indican en la tabla 2.

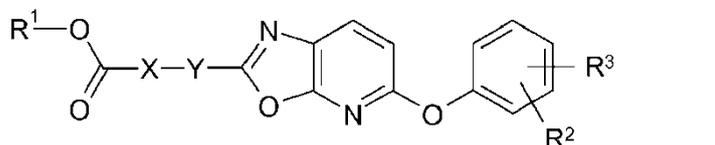
5 Tabla 2; activación del receptor Edg-1 mediante compuestos de los ejemplos con 10 μ M en porcentaje de activación mediante durch 10 μ M S1P

Ejemplo	% de activación
1	74
2	51
3	39
4	86

De los datos de medida se desprende que los compuestos son convenientemente apropiados para la cicatrización, y en especial para el tratamiento de trastornos de cicatrización de pacientes de diabetes.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico



5

donde

X es seleccionado a partir de (C₁-C₆)-alcanodiilo, (C₂-C₆)-alquenodiilo, (C₂-C₆)-alquindiilo, (C₃-C₇)-cicloalcanodiilo, (C₁-C₆)-alcanodiiloxi y (C₃-C₇)-cicloalcanodiiloxi, que están substituidos en su totalidad por uno o varios substituyentes iguales o diferentes, que son seleccionados a partir de flúor e hidroxilo, estando enlazado el átomo de oxígeno de los grupos (C₁-C₆)-alcanodiiloxi y (C₃-C₇)-cicloalcanodiiloxi al grupo Y;

10

Y es seleccionado a partir de fenileno y un resto divalente de un heterociclo aromático, monocíclico de 5 eslabones a 6 eslabones, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo iguales o diferentes, que se seleccionan a partir de N, O y S, pudiendo portar uno de los átomos de nitrógeno del anillo un átomo de hidrógeno o un substituyente R⁴, y estando substituidos el fenileno y el resto divalente de un heterocicloaromático, en caso dado en uno o varios átomos de carbono del anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

15

R¹ es seleccionado a partir de hidrógeno y (C₁-C₄)-alquilo;

R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m⁻, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0, 1 y 2;

20

R⁴ es seleccionado a partir de (C₁-C₄)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0, 1 y 2;

R⁵ es seleccionado a partir de halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo, (C₃-C₅)-cicloalquilo-C_zH_{2z}⁻, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m⁻, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, siendo seleccionado z a partir de 0, 1 y 2;

25

m es seleccionado a partir de 0, 1 y 2.

2.- Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico según la reivindicación 1, caracterizado por que en éste significan

30

X (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, estando unido el átomo de oxígeno del grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi al grupo Y;

Y fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

35

R¹ hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo;

R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo-, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m⁻, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0, 1 y 2;

R⁵ es seleccionado a partir de halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo-, (C₃-C₅)-cicloalquilo-C_zH_{2z}⁻, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m⁻, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y

40

aminosulfonilo, siendo seleccionado z a partir de 0,1 y 2;

m es seleccionado a partir de 0,1 y 2.

- 5 3.- Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que en éste significan

X (C₁-C₆)-alcanodiiloxi, estando unido el átomo de oxígeno del grupo (C₁-C₆)-alcanodiiloxi al grupo Y;

Y fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

- 10 R¹ hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo;

R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₄)-alquilo-, (C₁-C₄)-alquiloxi, (C₁-C₄)-alquilo-S(O)_m-, amino, nitro, ciano, hidroxicarbonilo, (C₁-C₄)-alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y aminosulfonilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-C_wH_{2w}- y oxi, siendo seleccionado w a partir de 0,1 y 2;

R⁵ (C₁-C₄)-alquilo;

- 15 m es seleccionado a partir de 0,1 y 2.

4.- Compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que en éste significan

- 20 X (C₁-C₄)-alcanodiiloxi, estando unido el átomo de oxígeno del grupo (C₁-C₄)-alcanodiiloxi al grupo Y;

Y fenileno, estando substituido el fenileno, en caso dado en uno o varios átomos de carbono de anillo, por substituyentes R⁵ iguales o diferentes;

R¹ hidrógeno;

R² y R³, independientemente entre sí, son seleccionados a partir de H, halógeno;

- 25 R⁵ (C₁-C₄)-alquilo.

5.- Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico, y un soporte aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

- 30 6.- Composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada por que se trata de un preparado de hidrogel.

7.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para empleo como medicamento.

- 35 8.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para el tratamiento de trastornos de cicatrización.

- 40 9.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para la cicatrización.

- 10.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para la cicatrización en diabéticos.
- 5 11.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para el tratamiento del síndrome de pie diabético.
- 12.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- 10 13.- Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico, o un solvato de tal compuesto o de tal sal aceptable desde el punto de vista fisiológico para la cardioprotección.