



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-96775

54. TÍTULO "NUEVOS DERIVADOS OXAZOL, SU FABRICACION Y USO COMO AGENTES

FARMACEUTICOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 413/12

A61K31/422

A61P35/00

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAIRTE

T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 23 SEI. 2005

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 85636775 00000000 Folios 93
 Fecha (MM/AA) 2005-03-23 17 26 17
 Trámite 811 PCT PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

28-10-05

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre F HOFFMANN LA ROCHE AG

Dirección Grenzacherstrasse 124
 CH-4070 Basilea Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C ☐ NIT ☐
 C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5 83 Piso 5º
 Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E mail jllico@lloredacamacho.com

C C ☒ NIT ☐
 C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero 39 690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre BOSSENMAIER Birgit FRIEBE Walter Gunar FRIESS Thomas
 GOLLER Bernhard RUETH Matthias VOSS Edgar

Dirección Horst Wolfram Geissler Weg 10 82229 Seefeld Sophienstrasse 8
 68165 Mannheim St Martin Strasse 8a 86911 Diessen Dettenhofen Am
 burgholz 4a 82377 Penzberg Falkenstrasse 78 82377 Penzberg y
 Siedlungsstrasse 7 83673 Bichl

Nacionalidad o Domicilio Alemania

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/003205

Fecha 26/03/04

Publicación Internacional No WO 2004/085434 A1

Fecha 07/10/04

⑥

Título (54) "NUEVOS DERIVADOS OXAZOL, SU FABRICACION Y USO COMO AGENTES
 FARMACEUTICOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/12

A61K31/422 // A61P35/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
 US

(32) Fecha

28/03/2003
 02/04/2003

(31) Numero de Solicitud

03007124 5
 60/459 741

⑨

Comprobante de Pago No 05 72.407

Fecha 19 09-05

A

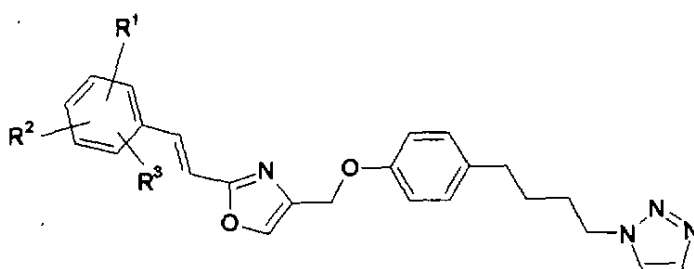
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificación del Registro de cambio de dirección de los inventores FRIESS, Thomas y GOLLER, Bernhard con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



formula (I).

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.718

T.P. 59.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05096775 0000260
Fecha (AMD): 2005-09-23 17:26:17
Tramite : 011 PC7-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 53

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72.407
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307498	19/09/2005	5,427,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

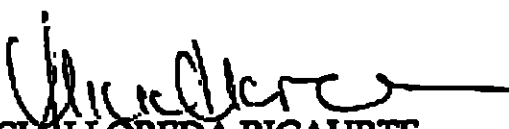
SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL N .

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparezcan en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

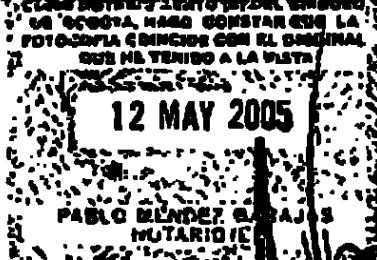
10. Firma

Fdp.: firma ilegible

Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se conserva copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

250651

Henry Uncoetara

COPIA FIRMADA POR EL
ENCARGADO DE EMBAJADA
EN LA AMBASSADA DE
CARACAS

12 MAY 2005

PABLO BENDIS GARCIA
NOTARIO (E)

NO SE ABRE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 012

Luc

OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES

abajo firmados, F. HOFFMANN-LA ROCHE AG,
una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
6-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todas las
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los tribunales,
quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
son competentes, pudiendo transar, someter a
arbitros, desistir, perdonar y apelar, con todas las
demás facultades que resulten necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dada y firmada

The undersigned, F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, a
corporation organized and existing under the laws of
Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia,
with offices in said town, Calle 72 No. 6-83, Sixth
Floor, our true and legal representatives in Bogotá,
with power to receive notifications and to appoint
judicial or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps for the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses and withdrawals, to
draw up specifications; to file amendments, to limit
the scope of applications, file oppositions; file
cancellations total or partially waive registrations, to
pay all installments and effect all other payments
prescribed by law; to receive proper receipts, to
comply with all other requirements and, in short, to
take all those measures which they may deem fit for
the protection of our interests; and in case of
opposition, where the proceedings be passed over to
the courts, we authorize said agents to act on our
behalf, as complainants as well as defendants, before
the competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to
collect, to appeal and, in short, with all such further
powers as may be required, and we hereby declare
from now on as valid and good whatever said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klauenner
Holder of procurator

Benito Strebel
Mandatory

12 MAY 2005

PABLO GONZALEZ BARAJAS

ALICIA LLOREDA

64

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Suiza
Basilea

(53)

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Daniel Strabel, quienes me conocen y de cuyos nombres consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social, conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la denominada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confirió este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 14 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Switzerland
Basel

(33)

On this 17th day of August 2004, personally, Fridolin Klausner and Daniel Strabel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procurement/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

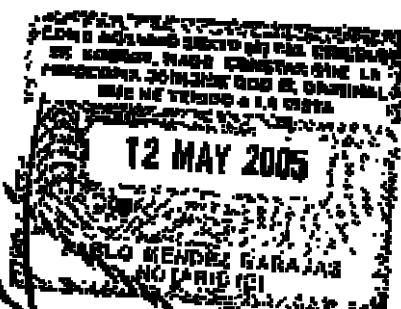
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Alq. Prot.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Pettenkloppplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. J. P. Kuster*

3. in his/her function as *all. Notar*

4. and certified by the seal of the *Canton*

Certified **18. Aug. 2004**

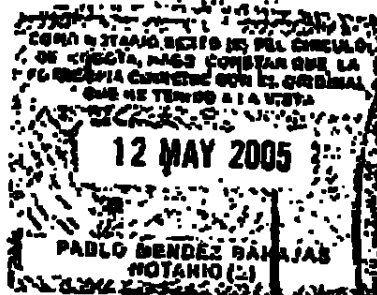
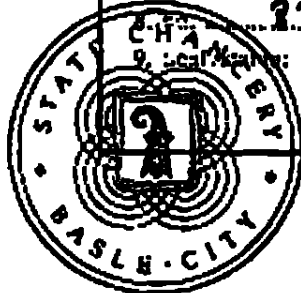
5. in Basel (Bâle)

6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt: *3335/13 276*

8. *CH*
9. *CH*

10. Signature: *[Signature]*



Expediente No		05096375	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	2	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene una figura

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/003205

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 413/12 C07D413/14 A61K31/422 A61P 35/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (símbolos de clasificación seguidos de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Intern, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 98/03505 A (MOMOSE YU; MATSUTANI ETSUYA (JP); TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD () Enero 29, 1998 (1998-01-29) citado en la solicitud Resumen; reivindicaciones 1-6, 12; página 7, líneas 1-28; página 100; ejemplo de trabajo 11.	1-15
Y	EP 1 270 571 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) Enero 2, 2003 (2003-01-02) citado en la solicitud Resumen; reivindicaciones 1-6, 12; página 4, párrafo (0014); página 42, ejemplo de trabajo 11.	1-15
Y	WO 01/77107 A (IITAKA TAKENORI; TASAKA AKIHIRO (JP); MATSUTANI ETSUYA (JP); TAKEDA) Octubre 18, 2001 (2001-10-18) citado en la solicitud Resumen; página 1, párrafo 1; reivindicaciones 1,6; página 88, ejemplo 4.	1-15

☐ En el resumen C se encuentran más documentos.

☒ En el anexo se encuentran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otro rasgo esencial (según se especifique)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otra esencia

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Junio 30 de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

08/07/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL- 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 cpo nl.

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Weidman, T

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 8 extraído
Folio 9 y 10 tarjetas
a

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/003205

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9803505	A	29-01-1998	AU	3461697	A	10-02-1998
				CA	2260999	A1	29-01-1998
				CN	1349990	A	22-05-2002
				CN	1223653	A,B	21-07-1999
				EP	1270571	A1	02-01-2003
				EP	0912562	A1	06-05-1999
				ID	17851	A	29-01-1998
				WO	9803505	A2	29-01-1998
				JP	11060571	A	02-03-1999
				US	6211215	B1	03-04-2001
				ZA	9706378	A	19-01-1999
EP	1270571	A	02-01-2003	EP	1270571	A1	02-01-2003
				AU	3461697	A	10-02-1998
				CA	2260999	A1	29-01-1998
				CN	1349990	A	22-05-2002
				CN	1223663	A,B	21-07-1999
				EP	0912562	A1	06-05-1999
				ID	17851	A	29-01-1998
				WO	9803505	A2	29-01-1998
				JP	11060571	A	02-03-1999
				US	6211215	B1	03-04-2001
				ZA	9706378	A	19-01-1999
WO	0177107	A	18-10-2001	AU	4472601	A	23-10-2001
				BR	0109851	A	03-06-2003
				CA	2404760	A1	18-10-2001
				CN	1444582	T	24-09-2003
				CZ	20023264	A3	12-02-2003
				EP	1268473	A1	02-01-2003
				HU	0300434	A2	28-06-2003
				WO	0177107	A1	18-10-2001
				JP	3273777	B2	15-04-2002
				JP	2001348385	A	18-12-2001
				JP	2002069070	A	08-03-2002
				NO	20024742	A	25-11-2002
				SK	14132002	A3	01-04-2003
				US	2004024035	A1	05-02-2004
				US	2002173526	A1	21-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/003205

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 CC7D413/14 A6:K31/422 A61P35/09

According to International Patent Classification (IPC) or to best national classification and IFC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A51K A61P

Documentation searched other than minimum documentation in the event that your documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/03505 A (MOMOSE YU; MATSUTANI ETSUYA (JP); TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD () 29 January 1998 (1998-01-29) cited in the application Abstract; claims 1-6,12; page 7, lines 1-28; page 100; working example 11.	1-15
Y	EP 1 270 571 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 January 2003 (2003-01-02) cited in the application Abstract; claims 1-6,12; page 4, paragraph (0014); page 42, working example 11.	1-15
Y	WO 01/77107 A (HITAKA TAKENORI; TASAKA AKIHIRO (JP); MATSUTANI ETSUYA (JP); TAKEDA) 18 October 2001 (2001-10-18) cited in the application Abstract; page 1, paragraph 1; claims 1,6; page 88, example 4.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of block C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents.

- 'A' document relating to the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may have doubts as to its priority claim or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see specification)
- 'O' document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but after the first priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be distinguished over or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, each contribution being obvious to a person skilled in the art
- 'Z' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2004

Date of mailing of the international search report

05/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5516, Postfach 2
10, D-55169 Bonn, Germany
Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 451 000 01
Fax (+31-70) 340-2016

Authorised officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

EP/EP2004/003205

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9803505	A	29-01-1998	AU 3451697 A 10-02-1999
			CA 2260999 A1 29-01-1998
			CN 1349990 A 22-05-2002
			CN 1223653 A ,B 21-07-1999
			EP 1270571 A1 02-01-2003
			EP 0912562 A1 06-05-1999
			ID 17851 A 29-01-1998
			WO 9803505 A2 29-01-1998
			JP 11060571 A 02-03-1999
			US 6211215 B1 03-04-2001
			ZA 9706378 A 19-01-1999
EP 1270571	A	02-01-2003	EP 1270571 A1 02-01-2003
			AU 3451697 A 10-02-1998
			CA 2260999 A1 29-01-1998
			CN 1349990 A 22-05-2002
			CN 1223653 A ,B 21-07-1999
			EP 0912562 A1 06-05-1999
			ID 17851 A 29-01-1998
			WO 9803505 A2 29-01-1998
			JP 11060571 A 02-03-1999
			US 6211215 B1 03-04-2001
			ZA 9706378 A 19-01-1999
WO 0177107	A	18-10-2001	AU 4472601 A 23-10-2001
			BR 0109851 A 03-06-2003
			CA 2404760 A1 18-10-2001
			CN 1444582 T 24-09-2003
			CZ 20023264 A3 12-32-2003
			EP 1268473 A1 02-01-2003
			HU 0300434 A2 28-06-2003
			WO 0177107 A1 18-10-2001
			JP 3273777 B2 15-04-2002
			JP 2001348385 A 18-12-2001
			JP 2002069070 A 08-03-2002
			NO 20024742 A 25-11-2002
			SK 14132002 A3 01-04-2003
			US 2004024035 A1 05-02-2004
			US 2002173526 A1 21-11-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Octubre 7 de 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/085434 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes:
413/14, A61K31/422, A61P 35/00

C07D 413/12.

(74) Agente: SCHREINER, Siegfried; Roche Diagnostics GmbH,
Patent Department (FR-DE), Postfach 11 52, 82372 Penzberg (DE).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2004/003203

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BD, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 26 de 2004 (26.03.2004)

(23) Idioma de registro:

inglés

(26) Idioma de Publicación:

inglés

(30) Información de Prioridad:

0307124.5
200459.741

Marzo 28 de 2003 (28.03.2003)
Abril 2 de 2003 (02.04.2003)

EP
US

(84) Estados Designados (regionales) (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eranco (AM, AZ, BY, EC, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, HT, MR, NG, SN, TD, TO).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): F. HUFFMANN - LA ROCHE AG (CH/CH); Grenzacherstrasse 124, CH-4002 Basel (CH)

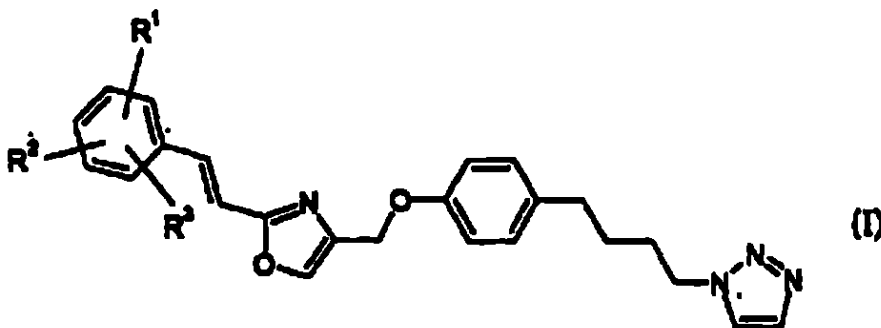
Publicados
- con reserva de búsqueda internacional

(72) Inventores; o

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BOSSENMAYER, Birgit (DE/DE); Heint-Walbrunn-Christen-Weg 10, 82229 Seefeld (DE) FRIESE, Walter-Günar (DE/DE); Sophienstrasse 8, 68164 Mannheim (DE); FRITZ, Thomas (DE/DE); Lind-Karlstadt-Straße 21, D-82152 Pasing (DE); GOLL, Rik, Bernhard (DE/DE); Rosenstrasse 12, 82377 Penzberg (DE); RUTHE, Matthias (DE/DE); Falkenstrasse 78, 82377 Penzberg (DE); VOSS, Edgar (DE/DE); Stöckungstrasse 7, 83673 Bichl (DE).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gules sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NUEVOS DERIVADOS OXAZOL, SU FABRICACION Y USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS"



(57) Resumen: El objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas diastereoisómeros y racematos, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación, así como el uso de los compuestos anteriormente mencionados en el control o prevención de enfermedades tales como el cáncer.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

(10) International Publication Number
WO 2004/085434 A1

(51) International Patent Classification: C07D 413/12,
413/14, A61K 31/42, A61P 35/09

(74) Agent: SCHMIDNER, Siegfried; Roche Diagnostic GmbH, Patent Department (TR F), Postfach 11 52, 82472 Perlshof (DE).

(21) International Application Number: **PCT/JP2006/000006**

(12) International Filing Date: 25 March 2004 (25.03.2004)

(25) MINE Language **English**

(16) Publication Language: English.

(34) Priority Date: 03097124 5 26 March 2003 (28.03.2003) EP
60459741 2 April 2003 (02.04.2003) LS

(71) Applicant (for all designated States except: (US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG (CHAU): Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors: and

(75) Lawyers/Applicants (for US only): HOSENMAIER,
Bryce (DHAN); Horst Wolfram Gruber-Weg 10, 82229
Seefeld (DE). FRINKE, Walter-Gymn (DG/DE): Kri-
stianstrasse 8, 48165 Muenster (DR). WRIESS, Thomas
DE/DN: Liebt-Kathol-Strauss 21, D-82152 Phleggy
(DE). GOLLER, Bernhard (DE/DE): Kreuzstrasse 12,
82377 Penzberg (DE). RUETH, Matthias (DU/DE):
Falkenstrasse 78, 82377 Penzberg (DE). VOSS, Edgar
(DU/DE): Siedlerstrasse 7, 83673 Hiedl (DE).

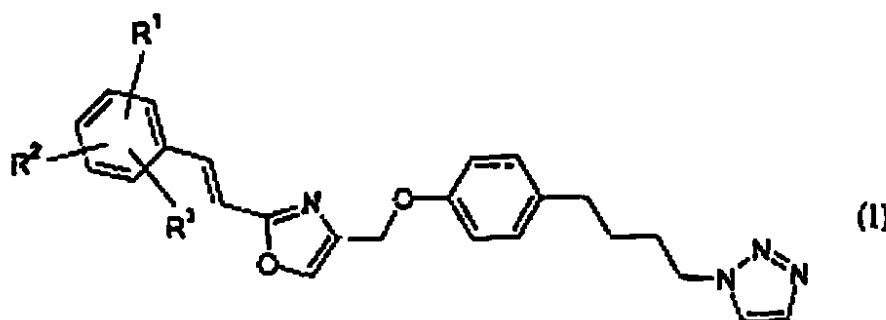
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GT, HK, HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(64) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— with interval search tool

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) TITLE: NOVEL OXAZOLE DERIVATIVES, THEIR MANUFACTURE AND USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS



(57) Abstract: Object of the present invention are compounds of the general formula (I), their pharmaceutically acceptable salts, enantiomeric forms, diastereoisomers and racemates, the preparation of the above-mentioned compounds, medicaments containing them and their manufacture, as well as the use of the above-described compounds in the control or preventing of diseases such as cancer.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

14

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

SCHREINER, Siegfried
Roche Diagnostics GmbH
Patent Department (TR-E)
Postfach 11 52
82372 Penzberg
AlemaniaFecha de envío por correo (día/mes/año)
4 de Agosto de 2005 (04.08.2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
21715 WO-WJ

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/003205Fecha de registro internacional (día/mes/año)
28 de Marzo de 2004 (28.03.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante☒ el inventor☐ el agente☐ el representante comúnNombre y Dirección
FRIESS, Thomas
Liesl-Karlstadt-Strasse 21
D-82152 Planegg
AlemaniaPaís de Nacionalidad
DEPaís de Residencia
DE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona☐ el nombre☒ la dirección☐ la nacionalidad☐ la residenciaNombre y Dirección
FRIESS, Thomas
St.-Martin-Strasse 8a
86911 Diessen-Dettenhofen
AlemaniaPaís de Nacionalidad
DEPaís de Residencia
DE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe☐ las Oficinas designadas relacionadas☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No.: (41-22) 338.89.75

Funcionario autorizado
Rosana REYES (Fax: 338 89 75)

Teléfono No.: (41-22) 338 8471

A7

PATENT COOPERATION TREATY

cp. CCP, 35, 15

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE{PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422}

To:

SCHREINER, Siegfried
Roche Diagnostics GmbH
Patent Department (TR-E)
Postfach 11 52
82372 Penzberg
Germany

Roche Diagnostics GmbH Patent Department Penzberg	
AK	18. AUG. 2005
EK	
IN	
RE	
TE	

Date of mailing (day/month/year)

04 August 2005 (04.08.2005)

Applicant's or agent's file reference

21715 WO-JB/wj

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/003205

International filing date (day/month/year)

26 March 2004 (26.03.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

FRIESS, Thomas
Liesl-Karlstadt-Strasse 21
D-82152 Planegg
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

FRIESS, Thomas
St.-Martin-Strasse 8a
86911 Diessen-Dattenhofen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the International Searching Authority
 ☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ the designated Offices concerned
 ☒ the elected Offices concerned
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Rosana REYES (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8471

16

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

**NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO**

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

SCHREINER, Siegfried
Roche Diagnostics GmbH
Patent Department (TR-E)
Postfach 11 52
82372 Penzberg
Alemania

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
4 de Agosto de 2005 (04.08.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
21715 WO-WJ

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/003205

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
26 de Marzo de 2004 (26.03.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
GOLLER, Bernhard
Rosenstrasse 12
82377 Penzberg
Alemania

País de Nacionalidad
DE

País de Residencia
DE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección
GOLLER, Bernhard
Am burgholz 4a
82377 Penzberg
Alemania

País de Nacionalidad
DE

País de Residencia
DE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No.: (41-22) 338.89.75

Funcionario autorizado
Rosana REYES (Fax 338 89 75)

Teléfono No.: (41-22) 338 8471

719

PATENT COOPERATION TREATY

cp. CLP, 85

17X

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 04 August 2005 (01.08.2005)	To: SCHREINER, Siegfried Roche Diagnostics GmbH Patent Department (TR-E) Postfach 11 52 82372 Penzberg Germany	Roche Diagnostics GmbH Patent Department Penzberg ABX 1 8 AUG. 2005 BK BUR MH HIL MM
Applicant's or agent's file reference 21715 WO-EP 003205	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2004/003205	International filing date (day/month/year) 26 March 2004 (26.03.2004)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

GOLLER, Bernhard
Rosenstrasse 12
82377 Penzberg
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

GOLLER, Bernhard
Am Burgholz 4a
82377 Penzberg
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

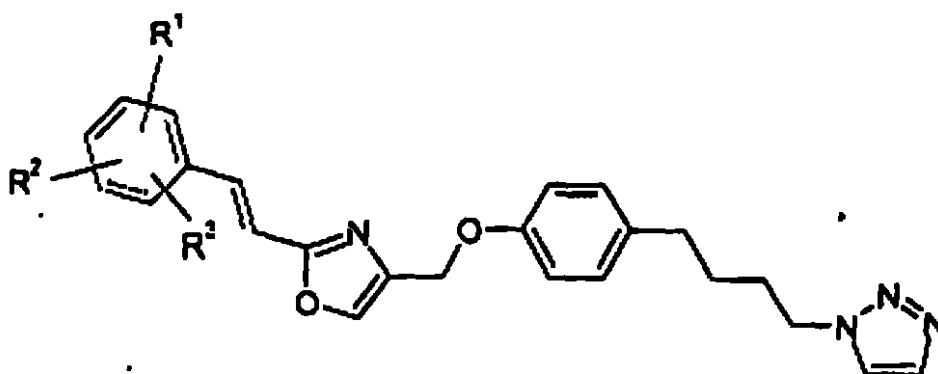
☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
 ☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
 ☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.76	Authorized officer Rosana REYES (Fax : 338.89.75) Telephone No. (41-22) 338.8471
--	--

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones de la Patente

1. Los compuestos de fórmula (I),



fórmula (I),

en donde

R¹ es -O-alquilo;

-S-alquilo;

-NH-alquilo; y

R² es hidrógeno; o

halógeno; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

R³ es hidrógeno; o

si R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

R³ es hidrógeno; o

halógeno ;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde

R¹ es -O-alquilo; o

-S-alquilo; y

R¹ es hidrógeno; y

R² es hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

1-[4-(4-[2-(2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol;

1-[4-(4-[2-[2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol;

1-[4-(4-[2-(2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol; o

1-[4-(4-[2-[2-(4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es -O-alquilo; o

-S-alquilo; y

R² es halógeno; y

R³ es hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4,

1-[4-(4-[2-[2-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

R^3 es hidrógeno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 6,

1-(4-{4-[2-(2'-Benzo(1,3)dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butil)-1H-[1,2,3]triazol;

1-{4-{4-[2-(2-(2,2-Difluoro-benzo(1,3)dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]butil}-1H-[1,2,3]triazol; o

6-(2-{4-[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenoximetil]-oxazol-2-il}-vinil)-1H-benzoimidazol.

8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

R^3 es hidrógeno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 8

1-{4-{4-[2-(2,2,6-Trifluoro-benzo(1,3)dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]butil}-1H-[1,2,3]triazol;

1-{4-{4-[2-(2-(2,2,4-Trifluoro-benzo(1,3)dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-butil}-1H-[1,2,3]triazol.

10. Las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2

Metanosulfonato de 1-{4-{4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-butil}-1H-[1,2,3]triazol,

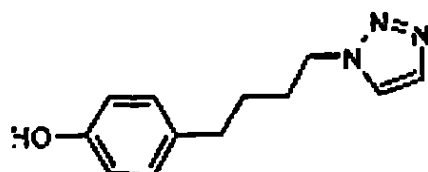
p-toluenosulfonato de 1-{4-{4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil}-

butil] 1H-[1,2,3]triazol, o

Cloruro de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

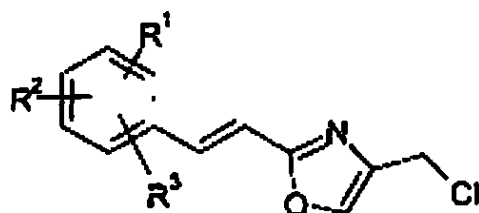
11. Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

(a) el compuesto de fórmula (V)



fórmula (V),

reacciona con un compuesto de fórmula (IV)



fórmula (IV),

en donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado en la reivindicación 1, para dar el respectivo compuesto de fórmula (I),

(b) dicho compuesto de fórmula (I) es aislado de la mezcla de reacción, y

(c) si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica, conteniendo uno o más compuestos tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

23

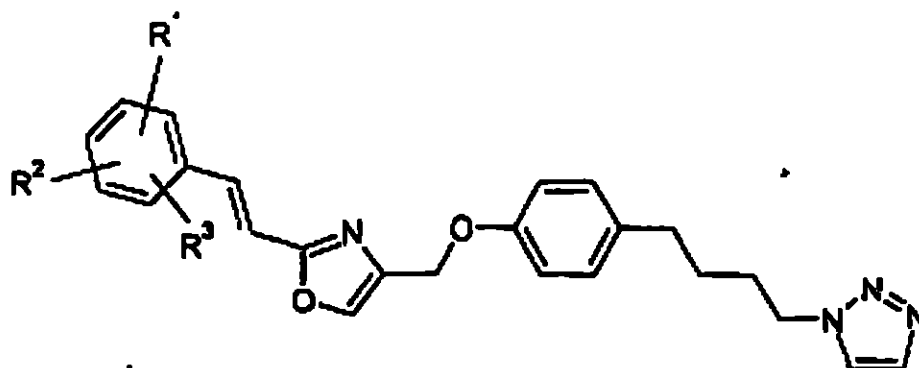
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para la inhibición del crecimiento tumoral.

14. El uso de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 para el tratamiento del cáncer.

15. El uso de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 para la fabricación de los medicamentos correspondientes para la inhibición del crecimiento tumoral.

Patent Claims

1. The compounds of formula (I),



formula (I).

5 wherein

R¹ is -O-alkyl;
-S-alkyl;
-NH-alkyl; and

10 R² is hydrogen; or
halogen; or

R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a
5 or 6 membered heterocyclic ring; and

15 R³ is hydrogen; or

if R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are
attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring,

20 R³ is hydrogen; or
halogen

and their pharmaceutically acceptable salts.

25

- 27 -

2. The compounds according to claim 1, wherein

R^1 is -O-alkyl; or
-S-alkyl; and

5 R^2 is hydrogen; and
 R^3 is hydrogen;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compounds according to claim 1 or 2,

10 1-[4-(4-{2-[2-(4-Methoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-
butyl]-1H-[1,2,3]triazole;

1-[4-(4-{2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy}-
phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazole;

15 1-[4-(4-{2-[2-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy}-
phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazole; or

1-[4-(4-{2-[2-(4-Trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-
ylmethoxy}-phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazole.

4. The compounds according to claim 1, wherein

20 R^1 is -O-alkyl; or
-S-alkyl; and

R^2 is halogen; and
 R^3 is hydrogen;

25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

-2

26

- 28 -

5. The compound according to claim 1 or 4,

1-[4-(4-[2-(2-Fluoro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-butyl]-1H-[1,2,3]triazole.

6. The compounds according to claim 1, wherein

5 R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring; and

R^3 is hydrogen;

10 and their pharmaceutically acceptable salts.

7. The compounds according to claim 1 or 6,

1-(4-[4-[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-vinyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl]-butyl)-1H-[1,2,3]triazole;

15 1-[4-(4-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-butyl]-1H-[1,2,3]triazole; or

6-(2-[4-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl)-butyl)-phenoxy-methyl]-oxazol-2-yl)-vinyl]-1H-benzimidazole.

8. The compounds according to claim 1, wherein

20 R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring; and

R^3 is halogen;

and their pharmaceutically acceptable salts.

24

9. The compounds according to claim 1 or 8

1-[4-(4-[2-[2-(2,2,6-Trifluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazole; or

1-[4-(4-[2-[2-(2,2,4-Trifluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazole.

10. The pharmaceutically acceptable salts according to claim 1 or 2

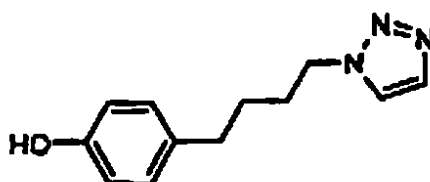
1-[4-(4-[2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazolium methanesulfonate,

1-[4-(4-[2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazolium *p*-toluenesulfonate, or

1-[4-(4-[2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl)-butyl]-1H-[1,2,3]triazolium chloride.

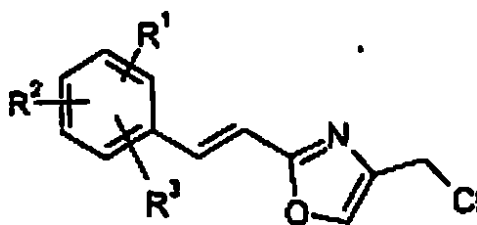
11. A process for the manufacture of a compound according to claim 1, wherein

(a) the compound of formula (V)



formula (V).

is reacted with a compound of formula (IV)



formula (IV).

wherein R^1 , R^2 and R^3 have the significance given in claim 1, to give the respective compound of formula (I);

(b) said compound of formula (I) is isolated from the reaction mixture, and

(c) if desired, converted into a pharmaceutically acceptable salt.

12. A pharmaceutical composition, containing one or more compounds as claimed in any one of the claims 1 to 10 together with pharmaceutically acceptable excipients.

13. A pharmaceutical composition according to claim 12 for the inhibition of tumor growth.

14. The use of a compound in any one of claims 1 to 10 for the treatment of cancer.

15. The use of a compound in any one of claims 1 to 10 for the manufacture of corresponding medicaments for the inhibition of tumor growth.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Case 21715 WO-JB	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/II-PA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003205	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.03.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.03.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D413/12, C07D413/14, A61K31/422, A61P35/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con alto, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Base del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☒ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 09.10.2004	Fecha de terminación de este reporte 22.02.2005	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523636 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Weisbrod, T Teléfono No. +49 89 2399-8931	

Forma PCT/II-PA/409 (portada) (Enero 2004)

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/003205

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (h)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-25 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-15 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionados con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como está indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-15

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones 3,5,7,9,10

No: Reivindicaciones 1,2,4,11-15

Aplicabilidad industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-15

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Re ítem I

Bases de la opinión

La solicitud se dirige a

- (i) feniletaniloxazoles (I) (reivindicaciones 1-10),
- (ii) un proceso para preparar compuestos (I) (reivindicación 11),
- (iii) una composición farmacéutica que comprende compuestos (I) (reivindicaciones 12-13), y
- (iv) el uso médico de compuestos (I) (reivindicaciones 14-15)

Re ítem II

Prioridad

La fecha de prioridad reivindicada no parece válida de las sales específicas de la presente reivindicación 10 y la materia objeto que se refiere a ellas.

Re ítem V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos.

D1: WO 98 03505 A, 29.01.1998; citado en la solicitud.

D2: EP-A-1 270 571, 02-01.2003; citado en la solicitud.

D3: WO 01 77107 A, 18.10.2001; citado en la solicitud.

2 Novedad

D1 y D2 ya revelan inhibidores del receptor tirosina quinasa que generalmente comprenden los presentes compuestos (I) sin, sin embargo, revelar específicamente los presentes compuestos (I) (R¹) y (R¹, R²) sustituidos. Por lo tanto, se considera que la presente materia reivindicada representa una selección novedosa de la revelación de los documentos D1, D2 con el (R¹)O-alquilo, S-alquilo o N-alquilo respectivamente los grupos (R¹, R²) heterocíclicos de los compuestos (I) como características técnicas novedosas.

D3 se relaciona con feniletaniloxazoles (R¹) halógeno, alquilo y haloalquilo sustituido como inhibidores del receptor tirosina quinasa de los cuales los presentes compuestos (I) difieren a través de los presentes (R¹)O-alquilo, S-alquilo, o N-alquilo o (R¹R²) grupos heterocíclicos. La presente materia objeto reivindicada por lo tanto es novedosa en vista de D3.

3 Nivel Inventivo

3.1 La solicitud describe la preparación de ciertos compuestos (I) y muestra que los presentes ejemplos 1, 2, y 4 (ejemplo 1, $R^1 = 4\text{-OMe}$; ejemplo 2 $R^1 = 4\text{-OCF}_3$; ejemplo 4, $R^1/R^2 = -\text{O-CH}_2\text{-O-}$) muestran una aumento mayor de células arrestadas en el primer ciclo de células que el correspondiente ejemplo 4 4-trifluorometil sustituido de acuerdo con D3 (que también está comprendido generalmente dentro de la enseñanza de D1 y D2).

3.2 Partiendo de D1 o D2 como el estado de la técnica más relevante el problema implícito en la presente solicitud puede verse en la selección de inhibidores del receptor tirosina quinasa mejorado o, partiendo de D3 como el estado de la técnica más relevante el problema que hay que resolver puede ser visto alternativamente en la disposición de feniletaniloxazoles sustituidos adicionales como inhibidores del receptor tirosina quinasa mejorado. Puesto que ninguno de los documentos citados da ninguna indicación en relación a que el uso del presente sustituyente R^1 y R^1/R^2 llevaría a inhibidores del receptor tirosina quinasa mejorado, y puede reconocerse nivel inventivo para los ejemplos probados y generalizaciones plausibles de ellos tales como los compuestos de acuerdo con las presentes reivindicaciones 3, 5, 7, 9 y 10 así como la materia objeto que se refiere a dichos compuestos (I).

Sin embargo, el término "alquilo" usado en las reivindicaciones 1, 2, y 4 es indefinido y el término "anillo heterocíclico" usado en las reivindicaciones 1, 6 y 8 no es específico respecto a los heteroátomos. Por lo tanto, es posible que estos términos comprendan estructuras que no resolverán ningún problema técnico relevante. Por consiguiente, no se reconocería ningún nivel inventivo para dichos compuestos (I) "alquilo" y "heterocíclico" y materia objeto de dichos compuestos (I).

Por esa razón las reivindicaciones 1, 2, 4, y 11-15 en el momento no cumplen con los requerimientos de nivel inventivo.

Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los términos "alquilo" y "anillo heterocíclico" según se usan en las reivindicaciones no comprenden grupos alquilo sustituidos con halógeno y anillos heterocíclicos sustituidos con halógeno según se definen en la descripción (página 3). Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción hace que las reivindicaciones no sean claras (Artículo 8 PCT).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 21715 WO-JB		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/ISA/416
International application No. PCT/EP2004/003205		International filing date (day/month/year) 26.03.2004	Priority date (day/month/year) 28.03.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D413/12, C07D413/14, A61K31/422, A61P35/00				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 09.10.2004		Date of completion of this report 22.02.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23398 - 0 T.c. 523886 opau d Fax: +49 89 23399 - 4465		Authorized Officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2330-8031 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/003205

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/003205

36

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	3,5,7,9,10
	No: Claims	1,2,4,11-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

39

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/003205

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) phenylethyloxazoles (I) (claims 1-10),
- (ii) a process for preparing compounds (I) (claim 11),
- (iii) a pharmaceutical composition comprising compounds (I) (claims 12-13), and
- (iv) the medical use of compounds (I) (claims 14-15).

Re Item II

Priority

The claimed date of priority does not appear valid of the specific salts of present claim 10 and subject matter referring to them.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents.

D1: WO 98 03505 A, 29.01.1998; cited in the application.

D2: EP-A-1 270 571, 02.01.2003; cited in the application.

D3: WO 01 77107 A, 18.10.2001; cited in the application.

2 Novelty

D1 and D2 disclose already receptor tyrosine kinase inhibitors which generally comprise the present compounds (I) without, however, specifically disclosing the present (R¹) and (R¹, R²) substituted compounds (I). The present claimed matter is thus considered to represent a novel selection of the disclosure of the documents D1, D2 with the (R¹)O-alkyl, S-alkyl or N-alkyl respectively the (R¹, R²)heterocyclyl groups of the compounds (I) as novel technical features.

D3 relates to (R¹) halogen, alkyl and haloalkyl substituted phenylethyloxazoles as receptor tyrosine kinase inhibitors from which the present compounds (I) differ through the present (R¹)O-alkyl, S-alkyl or N-alkyl or (R¹, R²)heterocyclyl groups. The present claimed matter is thus novel in view of D3.

30

3 Inventive Step

- 3.1 The application describes the preparation of certain compounds (I) and shows that the present examples 1, 2, and 4 (example 1, $R^1 = 4\text{-OMe}$; example 2, $R^1 = 4\text{-OCF}_3$; example 4, $R^1/R^2 = \text{-O-CH}_2\text{-O-}$) show a higher increase of cells arrested in the first cell cycle than the corresponding 4-trifluoromethyl substituted example 4 according to D3 (which is also generally comprised within the teaching of D1 and D2).
- 3.2 Starting from D1 or D2 as most relevant state of the art the problem underlying the present application may be seen in the selection of improved receptor tyrosine kinase inhibitors or, starting from D3 as most relevant state of the art the problem to be solved may alternatively be seen in the provision of further substituted phenylethylenoxazoles as improved receptor tyrosine kinase inhibitors. Since none of the cited documents gives any indication that the use of the present R^1 and R^1/R^2 substituent would lead to improved receptor tyrosine kinase inhibitors, and inventive step may be acknowledged for the tested examples and plausible generalizations thereof such as the compounds according to the present claims 3, 5, 7, 9, and 10 as well as subject matter referring to such compounds (I).

However, the term "alkyl" used in the claims 1, 2, and 4 is open-ended and the term "heterocyclic ring" used in the claims 1, 6, and 8 is unspecified with regard to the heteroatoms. These terms are thus likely to comprise structures which will not solve any relevant technical problem. Consequently, no inventive step would be acknowledged for such "alkyl" and "heterocyclic" compounds (I) and subject matter referring to such compounds (I).

For that reason the claims 1, 2, 4, and 11-15 do at present not meet the requirements of inventive step.

Re Item VII

Certain defects in the International application

The terms "alkyl" and "heterocyclic ring" as used in the claims do not comprise halogeno substituted alkyl groups and halogeno substituted heterocyclic rings as defined in the description (page 3). This inconsistency between the claims and the description render the claims unclear (Article 6 PCT).

41

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

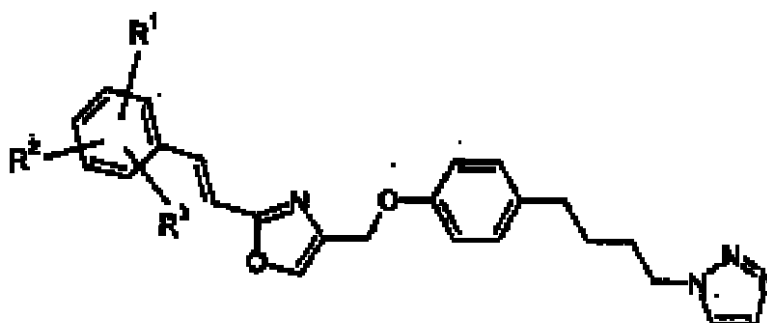
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

49

**NUEVOS DERIVADOS OXAZOL, SU FABRICACION Y US COMO AGENTES
FARMACEUTICOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula general (I),



fórmula (I),

sus sales farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas diastereoisómeros y racematos, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación, así como el uso de los compuestos anteriormente mencionados en el control o prevención de enfermedades tales como el cáncer.

67

**NUEVOS DERIVADOS OXAZOL, SU FABRICACION Y USO COMO AGENTES
FARMACÉUTICOS**

Case 21715

La presente invención se refiere a nuevos derivados oxazol, a un procedimiento para su fabricación, a medicamentos que los contienen así como la utilización de estos compuestos como agentes farmacéuticamente activos.

Las tirosinquinazas de proteínas (PTKs) catalizan la fosforilación de residuos tirosil en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular y diferenciación (Milks et al., Progress in Growth Factor Research 57 (1990) 2; Chan, A.C., y Shaw, A.S., Curr. Opin. Immunol. 8 (1996) 394-401). Tales PTKs se pueden dividir en tirosinquinazas de receptor (por ejemplo, EGFR/HER-1, c-erbB2/HER-2, c-met, PDGFR, FGFR) y tirosinquinazas de no receptor (por ejemplo, src, lck). Se sabe que muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosinquinazas aberrantes, capaces de causar transformación celular (Yarden, Y., y Ullrich, A., Annu. Rev. Biochem. 57 (1988) 443-479; Larsen et al., Ann. Reports on Med. Chem., 1989, Chpt. 13). También una sobreexpresión de una tirosinquinasa proto-oncogénica normal puede resultar en trastornos proliferativos.

Se sabe que las tirosinquinazas de receptor de la familia HER como el HER-2 y EGFR (HER-1) son frecuentemente expresadas de una manera aberrante en cánceres humanos comunes como el cáncer de pecho, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago, leucemia y cáncer de ovarios, bronquios y pancreático. Niveles elevados de estos receptores se correlacionan con una pobre progno-

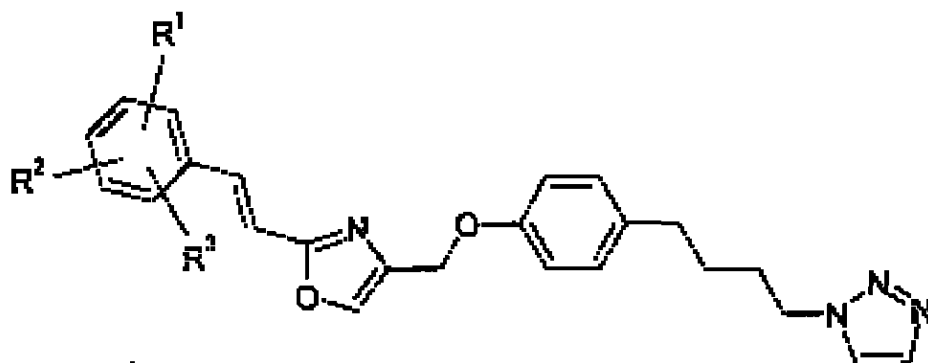
ais y una pobre respuesta al tratamiento (Wright, C., et al., Br. J. Cancer 65 (1992) 118-121).

Consecuentemente, se ha reconocido que los inhibidores de los receptores de las tirosinquinasa son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamíferos. Por lo tanto varios compuestos moleculares pequeños así como anticuerpos monoclonales se están probando para el tratamiento de varios tipos de cáncer (Baege, J., y Hammond, L.A., Oncology 63 (Suppl. 1) (2002) 6-16; Ranson, M., y Sliwkowski, M.X., Oncology 63 (suppl. 1) (2002) 17-24).

Algunos oxazoles sustituidos son conocidos en el campo. WO 98/03505, EP 1270571 y WO 01/77107 revelan compuestos heterocíclicos relacionados como los inhibidores de la tirosinquinasa.

Sin embargo persiste la necesidad de nuevos compuestos con propiedades terapéuticas mejoradas, tales como una actividad, solubilidad, tolerabilidad, selectividad o estabilidad mejoradas, sólo por nombrar algunas.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general(I),



fórmula(I),

en donde

R^1 es -C-alquilo;
-S-alquilo;
-NH-alquilo; y

5 R^2 es hidrógeno; o
halógeno; o

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están
unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6
miembros; y

10 R^3 es hidrógeno; o
si R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que
están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6
miembros,

R^3 es hidrógeno; o
15 halógeno

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención muestran acti-
vidad como inhibidores de la vía de señalización de HER y
por lo tanto poseen actividad antiproliferativa. Objetos de
20 la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y
sus sales farmacéuticamente aceptables, formas enantioméri-
cas, diastereoisómeros y racematos, la preparación de los
compuestos anteriormente mencionados, medicamentos que los
contienen y su fabricación así como el uso de los compues-
25 tos anteriormente mencionados en el control o la prevención
de enfermedades, especialmente las enfermedades y trastor-
nos anteriormente mencionados en la fabricación de los co-
rrespondientes medicamentos.

Tal como aquí se utiliza, el término "alquilo" significa una cadena hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, t-butilo. Dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente flúor. Ejemplos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluorometilo, perfluoretilo y similares.

El término "halógeno" tal como se utiliza aquí denota flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor.

Un "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros" tal como se utiliza aquí significa un hidrocarburo saturado o insaturado monocíclico con de 5 a 6 átomos de los que 1 ó 2 están sustituidos por heteroátomos seleccionados de S, N ó O, preferiblemente de N ó O, y los átomos de carbono que quedan, donde es posible, están opcionalmente sustituidos una o varias veces con halógenos, preferiblemente fluoruro. Preferiblemente dicho "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros" está formado por R¹ y R² estando localizados en dos átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo al que están unidos. Ejemplos de un "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros", incluyendo el anillo fenilo al que está unido, son benzo[1,3]dioxol, 2,3-difluoro-benzo[1,3]dioxol, 1H-benzimidazol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona y similares.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención

45

pueden existir en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición ácida o sales de adición básica que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I) y están formados a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos adecuados o bases inorgánicas u orgánicas. Sales de adición ácida de muestra incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos tales como el ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Sales de adición básica de muestra incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternarios, tales como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir un fármaco) a una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener una mejora en la estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, por ejemplo, Ansel, H., et. al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 6th ed., 1995, a pp. 196 y 1456-1457.

Los sustituyentes preferidos en R¹ son metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorometilsulfanilo.

46

46

Una realización de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en donde

R¹ es -O-alquilo; o
-S-alquilo; y

5 R² es hidrógeno; y

R³ es hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tales compuestos son por ejemplo:

1-[4-(4-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
10 ilmetoxi}-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol;

1-[4-[4-{2-[2-(4-Trifluorometoxi)-fenil]-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi}-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol;

1-[4-(4-{2-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi}-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol; o

15 1-[4-(4-{2-[2-(4-Trifluorometilsulfanil)-fenil]-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi}-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

Todavía otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I), en donde

R¹ es -O-alquilo; o
20 -S-alquilo; y

R² es halógeno; y

R³ es hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal compuesto es, por ejemplo:

25 1-[4-[4-(2-[2-(2-Fluoro 4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

Todavía otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I), en donde

49

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están
unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6
miembros; y

R³ es hidrógeno;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tales compuestos son por ejemplo:

1-(4-(4-(2-(2-Benzo(1,3)dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-
ilmetoxi)-fenil)-butil)-1H-(1,2,3)triazol;

10 1-(4-(4-(2-(2-(2,2-Difluoro-benzo(1,3)dioxol-5-il)-
vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)butil)-1H-(1,2,3)triazol; o

6-(2-(4-(4-(4-(1,2,3)Triazol-1-il)-butil)-fenoximetil)-
oxazol-2-il)-vinil)-1H-benzimidazol.

También otra realización de la invención son los com-
puestos de fórmula (I), en donde

15 R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están
unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6
miembros; y

R³ es halógeno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

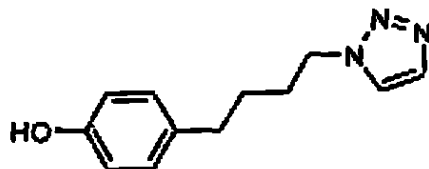
20 Tales compuestos son por ejemplo:

1-(4-(4-(2-(2-(2,2,6-Trifluoro-benzo(1,3)dioxol-5-il)-
vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)butil)-1H-(1,2,3)triazol; o

1-(4-(4-(2-(2-(2,2,4-Trifluoro-benzo(1,3)dioxol-5-il)-
vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil)-1H-(1,2,3)triazol

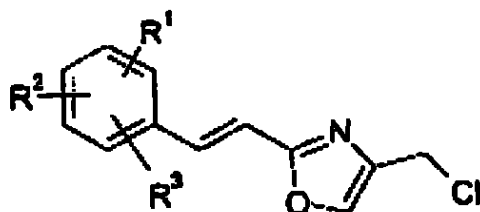
25 También otra realización de la invención es un proceso
para la fabricación de los compuestos de fórmula (I), en
donde

(a) el compuesto de fórmula (V)



fórmula (V),

reacciona con un compuesto de fórmula (IV)



fórmula (IV),

5 en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado aquí anteriormente, para dar el compuesto respectivo de fórmula (I);

(b) dicho compuesto de fórmula (I) es aislado de la mezcla de reacción, y

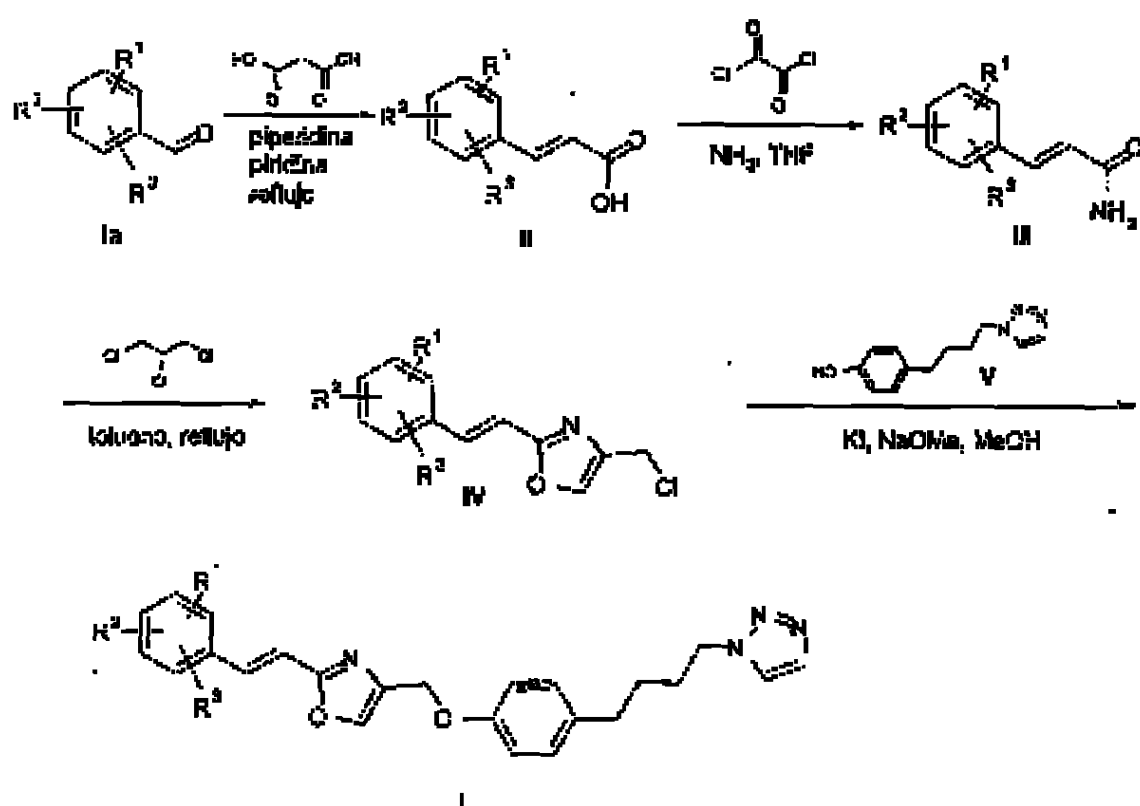
10 (c) si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los derivados oxazol de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido de ser aplicable para la preparación de compuestos químicamente relacionados por alguna experimentado en el campo. Tales procedimientos cuando se utilizan para preparar los derivados oxazol de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se proporcionan como una característica más de la invención y se ilustran mediante los siguientes ejemplos representativos del esquema 1, en los que, a menos

15

20

que se establezca lo contrario, R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado aquí anteriormente. Los materiales necesarios para empezar se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida está descrita en los ejemplos no limitantes adjuntos. Los materiales de partida alternativos se pueden obtener mediante procedimientos análogos a aquellos ilustrados que están dentro del conocimiento ordinario de un químico orgánico.



ଉତ୍ପତ୍ତି ୧

Un método preferido para la síntesis de los compuestos de la presente invención empieza a partir de los benzaldehídos correspondientes (Ia). El primer paso de la secuencia de reacción es una condensación de Knoevenagel con ácido malónico y descarboxilación concomitante, proporcionando

ácidos acrílicos de fórmula (II). La reacción es normalmente llevada a cabo en solventes como piridina, N-Metilpirrolidina, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y mezclas de los mismos a temperaturas de hasta 140°C. Bases normalmente utilizadas son piperidina, trietilamina y diisopropilamina.

Los ácidos acrílicos obtenidos de fórmula (II) se convierten en sus amidas correspondientes de fórmula (III) mediante métodos estándar para alguien experimentado en el campo, por ejemplo, mediante la activación del grupo carboxílico en (II) con cloruro de oxalilo en solventes como tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida y mezclas de los mismos a temperaturas que varían desde -30°C a 40°C. La adición de amoníaco proporciona dichas amidas de fórmula (III).

Cloruros de fórmula (IV) se pueden sintetizar mediante un método comúnmente conocido o una modificación del mismo. Amidas de fórmula (III) y la 1,3-dicloroacetona están sujetas a una secuencia de condensación/deshidratación proporcionando los compuestos de fórmula (IV). Los solventes típicos para reacciones de este tipo son tolueno, benceno, acetone y cloroformo, si se desea la reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones libres de solventes. Las temperaturas de reacción pueden variar de 30°C a 150°C.

Los derivados oxazol de fórmula (I) se pueden obtener mediante reacciones bien conocidas para alguien experimentado en el campo, por ejemplo, mediante la alquilación de 4-([1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol con compuestos de

51

fórmula (IV) de acuerdo con el esquema 1. La alquilación se lleva a cabo en presencia de yoduro potásico o sódico en solventes como metanol, etanol o isopropanol. Las bases típicas para esta reacción son metilato sódico, hidruro sódico, diisopropil amida litio o carbonato potásico/ buta-
 5 nona. Las temperaturas de reacción varían de 50°C a 150°C.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios centros quirales y entonces se pueden presentar en forma racémica o en una forma ópticamente activa. Los racematos se pueden separar en los enantiómeros de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, las sales diastereoméricas que pueden separarse mediante cristalización, están formadas a partir de mezclas racémicas mediante la reacción con un ácido ópticamente activo tal como por ejemplo, ácido D- o
 10 L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido camforsulfónico. Una separación alternativa de los enantiómeros se puede conseguir mediante el uso de cromatografía en fase HPLC quiral comercialmente disponible.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que dichos compuestos inhiben la vía de señalización HER y muestran actividad antiproliferativa. Consecuentemente los compuestos de la presente invención son útiles en la terapia y/o prevención de enfermedades con
 20 conocida sobreexpresión de los receptores tirosinquinasa de la familia HER como HER-2 y EGFR (HER-1), especialmente en la terapia y/o prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas. La actividad de los presentes compuestos como
 25

SR

inhibidores de la vía de señalización HER está demostrada por el siguiente ensayo biológico:

Materiales y Métodos

Organización del cultivo celular

5 Una línea celular de carcinoma de células escamosas (por ejemplo, QG 56) se cultivó en DMEM/10%FCS/2 mM glutamín a un 60 % de confluencia. Las células en crecimiento exponencial se sembraron a una densidad de 1×10^4 células/cm² en 2 ml de medio por 6 pocillos. Después de 24 horas
10 se sustituyó el medio y se añadieron componentes.

Para parar el ensayo BrdU/Hoechst se suplementó el medio con 8×10^{-5} BrdU y desoxicitidina, respectivamente. Todos los experimentos se realizaron en placas de cultivo de 6 pocillos.

15 Organización experimental

La organización del cultivo celular se describe anteriormente. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 10mM.

Las células adherentes se recogieron a las 24 horas mediante tripsinización y las células del sobrenadante se
20 añadieron a la población.

Análisis cinético FACS de células

Después de la centrifugación, el sobrenadante celular fue resuspendido a $1-10 \times 10^5$ células/ml en un tampón de tinción de DNA (100 mM Tris pH 7,4, 134 mM NaCl, 1 mM CaCl₂,
25 0,5 mM MgCl₂, 0,2 % BSA, 0,1 % NP40) suplementado con 5 µg/ml de RNasa A y 1,5 µg/ml de Hoechst 33258. Después de 15 minutos se añadió yoduro de propidio a la concentración

final de 1,5 µg/ml durante otros 15 minutos. Las células marcadas con fluorocromo se analizaron en un citómetro de flujo (BD LSR) aplicando excitación de láser dual (UV y 488 nm). El apantallamiento Hoechst 33258 y la fluorescencia PI no afectada por BrdU se representaron sobre una gráfica de dos dimensiones en el eje X e Y, respectivamente.

Resultados

Los compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 4 se probaron a una concentración de 3µM.

Los resultados extraídos de las gráficas de puntos de BrdU-Hoechst tras incubar durante 24 horas se muestran en la Tabla 1. Con todos los componentes se observó una parada del ciclo celular G1, con los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 4 mostrando un porcentaje mayor de células QG56 paradas en la primera fase G1 que con 1-[4-(4-(2-(2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol (Ejemplo 4, p. 88, WO 01/77107) como compuesto de referencia.

Tabla 1:

	Control (DMSO)	n° de veces que aumentan las células paradas en el primer ciclo celular (concentración del compuesto 3 µM)
compuesto de referencia	1	17,2
ejemplo 1	1	23,7
ejemplo 2	1	19,2
ejemplo 4	1	17,9

Los compuestos de acuerdo con esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, también ser efectuada vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas se pueden obtener mediante el procesamiento de los compuestos de acuerdo con esta invención con excipientes farmacéuticamente inertes orgánicos o inorgánicos. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares pueden ser utilizados, por ejemplo, como excipientes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y parecidos. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa se puede dar el caso que no se requiera el uso de excipientes en cápsulas de gelatina blanda. Excipientes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-sólidos o líquidos y si-

silares.

Las composiciones farmacéuticas pueden, además, con-
ter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes
humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aro-
matizantes, sales para variar la presión osmótica, tarpo-
nes, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Aún tam-
bién pueden contener otras sustancias terapéuticamente va-
liosass.

Las composiciones farmacéuticas preferidas comprenden
lo siguiente:

a) Formulación de comprimidos (Granulación húmeda):

Producto	Ingredientes	mg/comprimido			
1.	Compuesto de fórmula (I)	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra CTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Proceso de fabricación:

1. mezclar los productos 1, 2, 3 y 4 y granular con
agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de mol-
turación adecuado.
4. Añadir el producto 5 y mezclar durante tres minu-
tos; comprimir en una prensa adecuada.

b) Formulación de cápsulas:

Producto	Ingredientes	mg/cápsula			
		5	25	100	500
1.	Compuesto de fórmula (I)	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	143	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Proceso de fabricación:

1. Mezclar los productos 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.

2. Añadir los productos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

3. Depositar el producto en cápsulas adecuadas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, como es un proceso para su producción, que comprende incluir uno o más compuestos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica juntamente con uno o más excipientes terapéuticamente inertes.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades. Basándose en la inhibición de la vía de señalización HER y su actividad antiproliferativa, dichos compuestos son útiles pa-

ra el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer en humanos o animales y para la producción de los medicamentos correspondientes. La dosificación depende de varios factores tales como la forma de administración, especie, edad, y/o estado individual de salud.

Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar al entendimiento de la presente invención, el verdadero ámbito de la cual está establecido adelante en las reivindicaciones adjuntas. Se entiende que pueden hacerse modificaciones en los procesos establecidos adelante sin salirse del espíritu de la invención.

Ejemplo 1

1-[4-(4-{2-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi}-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

Se añadieron 44,5 ml (351 mmol) de cloruro de oxalilo gota a gota a 0°C en 45 minutos a una suspensión de 50,0 g (281 mmol) de ácido 3-(4-metoxifenil)-acrílico en 300 ml de tetrahidrofurano y 3,0 ml de N,N-dimetil formamida. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 minutos y más tarde durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió otra vez a 0-5°C y entonces se añadió en 15 minutos a 750 ml de una solución acuosa de amoníaco 25%. Después de agitar durante 30 minutos la amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 48,8 g (98%) de 3-(4-metoxifenil)-acrilanida.

MS: M = 173,2 (API+).

¹H-RMN (400MHz, D₂O-DMSO): δ: 3,79 (s, 1H, OCH₃), 6,46 (d, 1H, 2-H), 6,97 (d, 2H, 3'-/5'-H), 6,99 (br, 1H, NH), 7,36

(d, 1H, 3-H), 7.44 (br, 1H, NH), 7.50 (d, 2H, 2'-/6'-H).

Se mantuvieron 48,0 g (271 mmol) de 3-(4-Metoxifenil)-acrilamida, 44,4 g (350 mmol) de dicloro acetona y 400 ml de tolueno a temperatura de reflujo durante 24 h con extracción continua de agua mediante la aplicación de un equipo de extracción continua Dean-Stark. Después de la eliminación de los solventes al vacío, se agitó intensamente el residuo con 600 ml de agua, el precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y heptano. Secando a 40°C al vacío, se obtuvieron 56,9 g (94%) de 4-clorometil-2-[2-(4-metoxifenil)-vinil]-oxazol.

MS: M = 250,2 (API+).

¹H-NMR: 400MHz, D₂-DMSO: δ= 3.80 (s, 3H, CCH₃), 4.69 (s, 2H, CH₂Cl), 6.95 (d, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 1H, =CH), 7.49 (d, 1H, =CH), 7.67 (d, 2H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, oxazol).

Se añadieron 0,250 g (1,00 mmol) de 4-clorometil-2-[2-(4-metoxifenil)-vinil]-oxazol, 0,217 g (1,00 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol, 0,166 g (1,00 mmol) de yoduro potásico y 0,191 ml (1,00 mmol) de una solución de metilato sódico 30% a 50,0 ml de metanol y se calentaron a reflujo 8 h. Después de la extracción del solvente, se repartió el residuo entre 50 ml de acetato de metilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de 0,1 N NaOH, 15 ml de agua dos veces y se secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró hasta que empezó la cristalización del producto. Después de dejarlo durante 1 h a temperatura ambiente el precipitado se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó a 40°C al vacío. 0,16 g (37%) de

1, p. t. 146-151°C.

MS: M = 431,3 (API+), M = 429,3 (API-).

¹H-RMN(400MHz, D₆-DMSO): δ = 1,48 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,61 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-N), 2,53 (t, 2H, CH₂-Ph), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,39 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,96 (s, 2H, OCH₂-oxazol), 6,9-7,1 (m, 7H), 7,09 (d, 1H, =CH), 7,66 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,71 (s, 1H, oxazol), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,14 (s, 1H, triazol).

Ejemplo 2

1-[4-(4-(2-[2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

Una mezcla de 5,00 g (3,80 ml, 26,3 mmol) de 4-trifluorometoxi-benzaldehído, 3,10 g (30,0 mmol) de ácido malónico, 0,26 g (3,0 mmol) de piperidina y 15,0 ml de piridina se mantuvo a temperatura de reflujo hasta que cesó el desarrollo de dióxido de carbono (3 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en 50 g de hielo y 15 ml de 6N HCl. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Se proporcionaron: 5,20 g (85%) de ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico ácido.

¹H-RMN(400MHz, D₆-DMSO): δ = 6,57 (d, 1H, 2-H), 7,40 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,62 (d, 1H, 3-H), 7,84 (d, 2H, 2'-/6'-H), 12,5 (br, 1H, COOH).

A una suspensión de 4,90 g (21,1 mmol) de ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico en 30,0 ml de tetrahidrofurano y 0,3 ml de N,N-dimetil formamida se añadió gota a gota una solución de 2,70 ml (32,0 mmol) de cloruro de oxali-

60

se en 5.0 ml tetrahidrofurano a 0°C, durante 10 minutos. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 minutos y más tarde durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió otra vez 0-5°C y entonces se añadió en 15 minutos a 75 ml de una solución acuosa de amoníaco 25%. Después de agitar durante 30 minutos la amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. 4,49 g (92%) de 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida.

MS: M = 232,2 (API+)

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ = 6,63 (d, 1H, 2-H), 7,16 (br, 1H, NH), 7,42 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,45 (d, 1H, 3-H), 7,59 (br, 1H, NH), 7,70 (d, 2H, 2'-/6'-H).

Se mantuvieron 4,28 g (19,5 mmol) de 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida, 2,80 g de (22,2 mmol) dicloro acetona y 30,0 ml de tolueno a temperatura de reflujo durante 16 h con extracción continua de agua mediante la utilización de un equipo de extracción continua Dean-Stark. Después de eliminar los solventes al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de metilo 20:1). Todas las fracciones que contenían el producto se concentraron a un volumen de 10 ml y el material cristalizado se aisló mediante filtración, se lavó con heptano frío y se secó. 1,75 g (31%) de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol.

MS: M = 304,2 (API-)

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ = 4,71 (s, 2H, CH₂Cl), 7,21 (d, 1H, =CH), 7,42 (d, 2H, Ar-H), 7,59 (d, 1H, =CH), 7,87

63

61

(d, 2H, Ar-H), 8,19 (s, 1H, oxazol).

0,324 g (1,00 mmol) de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol, 0,217 g (1,00 mmol) de 4-[4-[1,2,3]triazol-1-il-butil]-fenol, 0,166 g (1,00 mmol) de yoduro potásico y 0,191 ml (1,00 mmol) de una solución de metilato sódico 30% se añadieron a 50,0 ml de n-hexano y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la eliminación del solvente, se partió el residuo entre 50 ml de acetato de metilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de 0,1 N NaOH, 15 ml de agua dos veces y se secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró hasta que empezó la cristalización del producto. Después de dejarlo durante 1 h a temperatura ambiente el precipitado se aisló, se lavó con éter y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 0,16 g (32%) de 2, p.f. 138-140°C.

MS: M⁺ 487,3 (API⁺), M⁻ 485,2 (API⁻)

¹H-RMN(400MHz, D₂-DMSO): δ= 1,48 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,81 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-N), 2,53 (t, 2H, CH₂-Ph), 4,39 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,99 (s, 2H, OCH₂-oxazol), 6,94 (d, 2H, 3',5'-H), 7,09 (d, 2H, 2',6'-H), 7,21 (d, 1H, =CH), 7,40 (d, 2H, Ar-H), 7,56 (d, 1H, =CH), 7,70 (s, 1H, oxazol), 7,86 (d, 2H, Ar-H), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,20 (s, 1H, triazol).

Ejemplo 3

1-[4-(4-(2-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

Una mezcla de 10,3 g (7,63 ml, 58,1 mmol) de 4-difluorometoxi-benzaldehído, 6,65 g (63,9 mmol) de ácido

64

malésico, 0,21 g (2,50 mmol) de piperidina y 50 ml de piridina se mantuvo a temperatura de reflujo hasta que el desarrollo del dióxido de carbono cesó (3 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en 200 g de hielo y 100 ml de 6N HCl. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron: 8,6 g (71%) de ácido 3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrílico.

¹H-RMN(400MHz, D₂-DMSO): δ= 6,51 (d, 1H, 2-H), 7,21 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,32 (t, 1H, OCHF₂), 7,59 (d, 1H, 3-H), 7,77 (d, 2H, 2'-/6'-H), 12,4 (br, 1H, COOH)

A una suspensión de 8,70 g (40,6 mmol) de ácido 3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrílico en 60,0 ml de tetrahidrofurano y 0,6 ml de N,N-dimetil formamida se le añadió gota a gota una solución de 5,14 ml (60,9 mmol) de cloruro de oxalílico en 10 ml de tetrahidrofurano a 0°C, en 10 minutos. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 minutos y más tarde durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió otra vez a 0-5°C y se añadió entonces en 15 minutos a 150 ml de solución acuosa de amoníaco 25%. El aceite de separación se recogió y se agitó durante 30 minutos con agua. La amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. 4,7 g (54%) de 3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida.

MS: M= 214,2 (API+).

¹H-RMN(400MHz, D₂-DMSO): δ= 6,57 (d, 1H, 2-H), 7,10 (br, 1H, NH), 7,21 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,29 (t, 1H, CHF₂), 7,45 (d, 1H, 3-H), 7,53 (br, 1H, NH), 7,63 (d, 2H, 2'-/6'-H).

63

4.50 g (21,1 mmol) de 3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida, 3,20 g (25,2 mmol) de dicloro acetona y 45 ml de tolueno se mantuvieron a temperatura de reflujo durante 22 h con extracción continua de agua mediante la utilización de un equipo de extracción continua Dean-Stark. Después de eliminar los solventes al vacío, el residuo se agitó con éter dietílico, el precipitado (algunos restos del material de partida) se succionaron y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo tres veces con heptano, las fracciones de heptano se evaporaron y el residuo se secó al vacío. 1,0 g (16%) de 4-clorometil-2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol.

MS: M = 286,2 (AFI+)

¹H-RMN(400MHz, D₂O-DMSO): δ= 4,70(s, 2H, CH₂Cl, 7,14(d, 1H, =CH), 7,22(d, 2H, Ar-H), 7,31(t, 1H, OCHF₂), 7,54(d, 1H, -CH), 7,60(d, 2H, Ar-H), 8,17(s, 1H, oxazol).

0,286 g (1,00 mmol) de 4-clorometil-2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol. 0,217 g (1,00 mmol) de 4-(4-(1,2,3-triazol-1-il-butyl)-fenol, 0,166 g (1,00 mmol) de yoduro potásico y 0,191 ml (1,00 mmol) de una solución de metilato sódico 30% se añadieron a 50,0 ml de metanol y se calentaron a reflujo durante 12 h. Después de la eliminación del solvente, se repartió el residuo entre 50 ml de acetato de metilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de 0,1 N NaOH, 15 ml de agua dos veces y se secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró a un volumen de 5 ml hasta que empezó la cristalización del producto. Después de dejarlo durante 1 h a tempe-

64

ratura ambiente el precipitado se succionó, se lavó con éter y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 0,20 g (43%) de 3.

MS: M = 467,3 (API+).

5 ¹H-RMN (400MHz, D₂O-DMSO): δ= 1,47 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,60 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-N), 2,53 (t, 2H, CH₂-Ph), 4,39 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,97 (s, 2H, OCH₂-oxazol), 6,94 (d, 2H, 3'-,5'-H), 7,10 (d, 2H, 2'-,6'-H), 7,12 (d, 1H, =CH), 7,30 (t, 1H, OCHF₂), 7,21 (d, 2H, Ar-H),
10 7,30 (t, 1H, OCHF₂), 7,53 (d, 1H, =CH), 7,70 (s, 1H, oxazol), 7,79 (d, 2H, Ar-H), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,18 (s, 1H, triazol).

Ejemplo 4

15 1-(4-(4-(2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil)-1H-[1,2,3]triazol

A una suspensión de 50,0 g (260 mmol) de ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-acrílico en 300 ml de tetrahidrofurano y 3,0 ml de N,N-dimetil formamida se añadieron gota a gota, a 0°C, 44,5 ml (350 mmol) de cloruro de oxalilo, durante 45 minutos. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 minutos y más tarde durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0-5°C otra vez y se añadió entonces en 15 minutos a 750 ml de una solución acuosa de amoníaco 25%. Después de agitar durante 30 minutos la amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 49,5 g (39%) de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-acrilamida.

MS: M = 192,2 (API+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O -DMSO): δ = 6,06 (s, 2H, OCH_2O), 6,45 (d, 1H, 2-H), 6,94 (d, 1H, 7'-H), 7,02 (br, 1H, NH), 7,05 (d, 1H, 6'-H), 7,14 (s, 1H, 4'-H), 7,33 (d, 1H, 3-H), 7,42 (br, 1H, NH).

45,0 g (256 mmol) de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-acrilamida, 44,4 g (350 mmol) de dicloro acetona y 300 ml de tolueno se mantuvieron a temperatura de reflujo durante 48 h con extracción continua de agua mediante la aplicación de un equipo de extracción continua Dean-Stark. Después de eliminar los solventes al vacío, el residuo se trató con 600 ml de una mezcla 1:1 de agua/isopropanol. Después de la filtración, el precipitado se lavó primero con isopropanol, entonces con heptano. Secando a 40°C al vacío se obtuvieron 51,2 g (76%) de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-clorometil-oxazol.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O -DMSO): δ = 4,69 (s, 2H, CH_2Cl), 6,07 (s, 2H, OCH_2O), 6,94 (d, 1H, 7'-H), 7,02 (d, 1H, 2-H), 7,17 (d, 1H, 6'-H), 7,43 (s, 1H, 4'-H), 7,45 (d, 1H, 3-H), 7,70 (br, 1H, NH), 7,98 (br, 1H, NH), 8,13 (s, 1H, oxazol).

0,264 g (1,00 mmol) de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-clorometil-oxazol, 0,217 g de (1,00 mmol) 4-[4-(1,2,3-triazol-1-il-butyl)-fenol], 0,166 g (1,00 mmol) yoduro potásico y 0,191 ml (1,00 mmol) de una solución de metilato sódico 30% se añadieron a 50,0 ml de metanol y se calentaron a reflujo durante 8 h. Después de la eliminación del solvente, se repartió el residuo entre 30 ml de acetato de metilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de 0,1 N NaOH, 15 ml de agua dos veces y

66

se secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró a un volumen hasta que empezó la cristalización del producto. Después de dejarlo durante 1 h a temperatura ambiente el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 0,17 g (38%) de 4.

MS: M = 445,3 (API+), M = 443,2 (API-)

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ = 1,48 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,81 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-N), 2,53 (t, 2H, CH₂-Ph), 4,39 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,96 (s, 2H, OCH₂-oxazol), 6,07 (s, 2H, OCH₂O), 6,9-7,2 (m, 7H), 7,42 (s, 1H, Ar-H), 7,44 (d, 1H, =CH), 7,70 (s, 1H, oxazol), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,14 (s, 1H, triazol).

Ejemplo 5

1-[4-(4-(2-[2-(4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

Una mezcla de 5,42 g de (26,3 mmol) 4-trifluorometilsulfanil-benzaldehído, 3,12 g (30,0 mmol) de ácido málico, 0,26 g (3,0 mmol) de piperidina y 12,0 ml de piridina se mantuvo a temperatura de reflujo hasta que el desarrollo del dióxido de carbono cesó (5 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 50 g de hielo y 15 ml de 6N HCl. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron: 5,90 g (30%) de ácido 3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acrílico.

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ = 6,65 (d, 1H, 2-H), 7,63 (d, 1H, 3-H), 7,74 (s, 2H, 3'-/5'-H), 7,84 (d, 2H, 2'-/6'-H), 12,7 (br, 1H, COOH).

A una suspensión de 5,24 g (21,1 mmol) de ácido 3-(4-

69

63

trifluorometilsulfenil-fenil)-acrílico en 30,0 ml de tetrahidrofuran y 0,3 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió
 gota a gota a 0°C una solución de 2,70 ml (32,0 mmol) de
 cloruro de oxalilo en 5,0 ml tetrahidrofuran en 20 minu-
 5 tos. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 minutos y más
 tarde durante 3 h a temperatura ambiente. La solución re-
 sultante se enfrió otra vez a 0-5°C y se añadió entonces en
 15 minutos a 100 ml de una solución acuosa de amoníaco 25%.
 Después de la evaporación del solvente orgánico, se añadie-
 ron 200 ml de agua y se enfrió la solución. La amida preci-
 pitada se recogió, lavó con agua y secó a 40°C al vacío. Se
 obtuvieron 4,62 g (89%) de 3-(4-trifluorometilsulfenil-
 fenil)-acrilamida.

MS: M = 249,2 (API+)

15 ¹H-RMN (400MHz, D₂O-DMSO): δ = 6,72 (d, 1H, 2-H), 7,21
 (br, 1H, NH), 7,46 (d, 1H, 3-H), 7,62 (br, 1H, NH), 7,73
 (dd, 4H, Ar-H).

4,45 g (18,0 mmol) de 3-(4-trifluorometilsulfenil-
 fenil)-acrilamida, 2,90 g (22,2 mmol) de 1,3-dicloro aceto-
 20 na y 50,0 ml de tolueno se mantuvieron a temperatura de re-
 flujo durante 40 h con extracción continua de agua mediante
 la utilización de un equipo de extracción continua Dean-
 Stark. Después de eliminar los solventes al vacío, el resi-
 duo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice
 25 (eluyente: heptano/acetato de metilo 1:1). Todas las frac-
 ciones que contenían el producto se concentraron a un volu-
 men de 10 ml y el material cristalizado se aisló mediante
 filtración, se lavó con heptano frío y se secó. Se obtuvie-

-36

68

con 2,02 g (35%) de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol.

MS: M = 320,1 (API+)

¹H-RMN(400MHz, D₂O-DMSO): δ= 4,71 (s, 2H, CH₂Cl), 7,30 (d, 1H, =CH), 7,59 (d, 1H, =CH), 7,74 (d, 2H, Ar-H), 7,89 (d, 2H, Ar-H), 8,21 (s, 1H, oxazol).

0,32 g (1,00 mmol) de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol, 0,217 g (1,00 mmol) de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenol, 0,166 g (1,00 mmol) de yoduro potásico y 0,191 ml (1,00 mmol) de metilato sódico (30% en metanol) se añadieron a 50,0 ml de metanol y se calentaron a reflujo durante 16 h. Después de la eliminación del solvente y la repartición del residuo entre 30 ml acetato de metilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml 0,1 N NaOH y dos veces 15 ml de agua, y secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró hasta que empezó la cristalización del producto. Después de dejarlo durante 1 h a temperatura ambiente el precipitado se aisló, lavó con éter y secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 0,11 g (18%) de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-6-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol, p.f. 144-145°C.

MS: M = 301,2 (API+)

¹H-RMN(400MHz, D₂O-DMSO): δ= 1,45 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,91 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-H), 2,54 (t, 2H, CH₂-Ph), 4,32 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,99 (s, 2H, OCH₂-oxazol), 6,94 (d, 2H, 3',5'-H), 7,10 (d, 2H, 2',6'-H), 7,31 (d, 1H, =CH), 7,59 (d, 1H, =CH), 7,71 (s, 1H, oxazol),

21

7,74 (d, 2H, Ar-H), 7,83 (d, 2H, Ar-H), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,23 (s, 1H, triazol).

Ejemplo 6

1-[4-(4-(2-(2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

Una mezcla de 10,0 g (53,7 mmol) de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldhído, 6,24 g (60,0 mmol) de ácido malónico, 0,46 g (5,40 mmol) de piperidina y 40 ml de piridina se mantuvo a temperatura de reflujo hasta que cesó el desarrollo de dióxido de carbono (3 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en 100 g de hielo y 30 ml 6N HCl. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron: 6,60 g (70%) de ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrílico.

A una suspensión de 3,00 g (35,1 mmol) de ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrílico en 40 ml de tetrahidrofurano y 0,4 ml de N,N-dimetil formamida, se añadieron gota a gota, a 0°C, 3,86 ml (45,0 mmol) de cloruro de oxalilo en 10 minutos. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 minutos y más tarde durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió otra vez a 0-5°C y se añadió entonces en 15 minutos a 34 ml de una solución acuosa de amoníaco 25%. Después de agitar durante 30 minutos la amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 7,20 g (90%) de 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilamida.

¹H-RMN(400MHz, D₂O-DMSO): δ= 5,53 (d, 1H, 2-H), 7,14

(br, 1H, NH), 7.41-7.46 (m, 3H, 3-H/7'-H/6'-H), 7.53 (br, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, 4'-H).

6.90 g (30.4 mmol) de 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilamida, 4.76 g (37.5 mmol) 1,3-dicloro acetona y 50 ml de solvente se mantuvieron a temperatura de refujo durante 48 h con extracción continua de agua mediante la aplicación de un sistema de extracción continua Dean-Stark. Después de eliminar los solventes al vacío, el residuo se trató con 60 ml de una mezcla de agua/isopropanol 1:1. Después de la filtración se lavó primero con isopropanol, entonces con heptano. Secando a 40°C al vacío se obtuvo 4-clorometil-2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol.

MS: M= 300.0 (A+1).

¹H-RMN (400MHz, D₂-DMSO): δ= 4.70 (s, 2H, CH₂Cl), 7.20 (d, 1H, 2-H), 7.45 (d, 1H, 7'-H), 7.55 (d, 1H, 3-H), 7.56 (d, 1H, 6'-H), 7.92 (s, 1H, 4'-H), 8.18 (s, 1H, oxazol).

A una solución de 0.217 g (1.00 mmol) 4-(4-[1,2,3-triazol-1-il]-butil)-fenol en 4 ml N,N-dimetil formamida se añadieron 40 mg (1.00mmol) de NaH (60 % dispersión en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Subsecuentemente 0.3 g (1.00 mmol) de 4-clorometil-2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol se añadieron y la agitación continuó durante 12 h. Se añadieron 20 ml de agua, el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua (2x), metanol/agua (1:1), éter (3x) y se secó al vacío obteniendo 0.42 g (27 %) de 1-(4-(4-[2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-

oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol como un sólido blanco.

^1H -RMN (400MHz, D_6 -DMSO): δ = 1,48 (quintuplete, 2H, CH_2 - CH_2 -Ph), 1,91 (quintuplete, 2H, CH_2 - CH_2 -N), 2,53 (t, 2H, CH_2 -Ph), 4,39 (t, 2H, CH_2 -triazol), 4,97 (s, 2H, OCH_2 -oxazol), 5,34 (d, 2H, 3'-,5'-H), 7,09 (d, 2H, 2'-,6'-H), 7,20 (d, 1H, =CH), 7,45 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,19 (s, 1H, triazol).

Ejemplo 7

Metansulfonato de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

Se disolvieron 12,1 g (25 mmol) de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol en 150 ml de tetrahidrofurano a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con 1,625 ml (25 mmol) de ácido metansulfónico y se agitó durante 1h. Después de la adición de 300 ml de éter dietílico se continuó agitando durante 1h, el precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico. Secando sobre pentóxido de fósforo se obtuvieron 12,4 g (85 %) de metansulfonato de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

^1H -RMN (400MHz, D_4 -metanol): δ = 1,64 (quintuplete, 2H, CH_2 - CH_2 -Ph), 1,99 (quintuplete, 2H, CH_2 - CH_2 -N), 2,64 (t, 2H, CH_2 -Ph), 2,72 (s, 3H, CH_3), 4,57 (t, 2H, CH_2 -triazol), 5,02 (s, 2H, OCH_2 -oxazol), 6,35 (d, 2H, 3'-,5'-Ar-H), 7,06 (d,

72

1H, vinyl-H), 7,13 (d, 2H, 2'-6'-Ar-H), 7,34 (d, 2H, ArOCF₃), 7,62 (d, 1H, vinyl-H), 7,76 (d, 2H, ArOCF₃), 7,93 (s, 1H, oxazol), 8,11 (s, 1H, triazol), 8,27 (s, 1H, triazol).

5 Ejemplo 8

p-Toluensulfonato de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

A una solución de 0,124 g (0,26 mmol) de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol en 20 ml EtOH, se añadieron 0,973 µl (50 mg/ml en EtOH) de ácido p-toluensulfónico y se calentaron a 60 °C hasta disolución completa. Después de la evaporación del solvente, el residuo aceitoso se cristalizó lentamente para obtener p-toluensulfonato de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

¹H-RMN(400MHz, D₆-DMSO): δ= 1,48 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,81 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-N), 2,29 (s, 3H), 2,53 (t, 2H, CH₂-Ph), 4,40 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,97 (s, 2H, OCH₂-oxazol), 7,09 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,72 (s, 1H, NH), 7,86 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,15 (s, 1H, triazol), 8,21 (s, 1H, triazol)

25 Ejemplo 9

Cloruro de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

75 mg (0,13 mmol) de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-

73

73

fenil)-vinil]-oxazol-4-(metoxi)-fenil)-butil]-1H-

(1,2,3)triazol se disolvieron en una mezcla de 5 ml de acetato de metilo y 1 ml de tetrahidrofurano. Se borboteó HCl gas a través de la solución durante 30 s seguido por una agitación a 50 °C durante 1 h. Después del enfriamiento, se recogió el precipitado y se secó al vacío, y se obtuvo cloruro de 1-[4-(4-(2-(2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil)-oxazol-4-(metoxi)-fenil)-butil]-1H-(1,2,3)triazol.

¹H-RMN(400MHz, D₂O-DMSO): δ= 1,48 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 1,81 (quintuplete, 2H, CH₂-CH₂-N), 2,53 (t, 2H, CH₂-Ph), 4,39 (t, 2H, CH₂-triazol), 4,96 (s, 2H, OCH₃-oxazol), 7,09 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (s, 1H, NH), 7,88 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,12 (s, 1H, triazol), 8,21 (s, 1H, triazol)

Lista de referencias

Ansel, H., et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., 1995, a pp. 136 y 1436-1437

Baselga, J., y Hammond, L.A., Oncology 63 (Suppl. 1) (2002) 6-16

Chan, A.C., y Shaw, A.S., Curr. Opin. Immunol. 8 (1996) 394-401

EP 1270571

Larsen et al., Ann. Reports en Med. Chem., 1989, Capítulo 13

Ramnon, M., y Sliwowski, M.X., Oncology 63 (suppl. 1) (2002) 17-24

Wilks et al., Progress en Growth Factor Research 97 (1990) 2

76

74

NO 01/77137

NO 93/03305

Wright, C., et al., Br. J. Cancer 65 (1992) 118-121

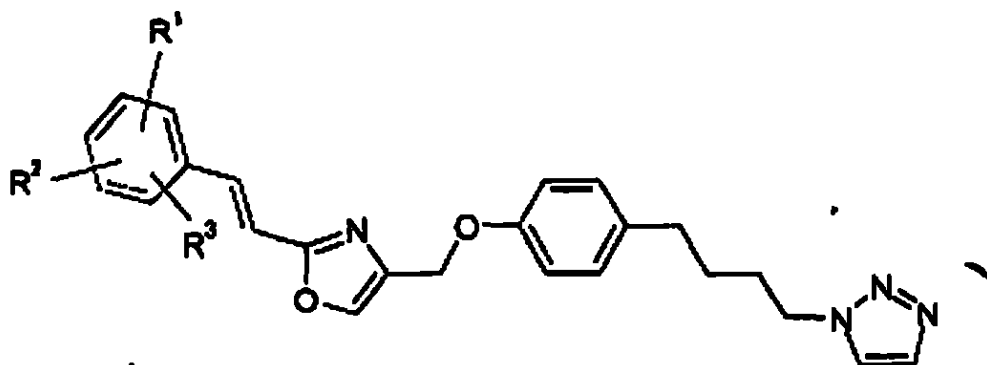
Yarden, Y., y Ullrich, A., Annu. Rev. Biochem. 57

5 (1988; 443-478

37

Reivindicaciones de la Patente

1. Los compuestos de fórmula (I),



fórmula (I),

en donde

5

R¹ es -O-alquilo;
-S-alquilo;
-NH-alquilo; y

R² es hidrógeno; o
halógeno; o

10

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

R³ es hidrógeno; o
si R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

15

R³ es hidrógeno; o
halógeno

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es -O-alquilo; o

-S-alquilo; y

R¹ es hidrógeno; y

R² es hidrógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

1-[4-(4-(2-(2-(4-Metoxi-fenil)-vinil)-oxazol-4-

ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol;

1-[4-(4-(2-(2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-vinil)-oxazol-

4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol;

10 1-(4-(4-(2-(2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil)-oxazol-

4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol; o

1-[4-(4-(2-(2-(4-Trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil)-

oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en

15 donde

R¹ es -O-alquilo; o

-S-alquilo; y

R² es halógeno; y

R³ es hidrógeno;

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4,

1-[4-(4-(2-(2-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-

vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en

25 donde

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

72

R³ es hidrógeno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 6,

1-(4-(4-(2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-

5 ilmetoxi)-fenil)-butil)-1H-[1,2,3]triazol;

1-(4-(4-(2-(2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-

vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)butil)-1H-[1,2,3]triazol; o

6-(2-(4-(4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenoximetil)-

oxazol-2-il)-vinil)-1H-benzimidazol.

10 8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

15 R³ es halógeno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 8

1-(4-(4-(2-(2-(2,2,6-Trifluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)butil)-1H-[1,2,3]triazol; o

20 1-(4-(4-(2-(2-(2,2,4-Trifluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil)-1H-[1,2,3]triazol.

10. Las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2

Metanosulfonato de 1-(4-(4-(2-(2-(4-trifluorometoxi-

25 fenil)-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil)-1H-[1,2,3]triazol,

p-toluenosulfonato de 1-(4-(4-(2-(2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-

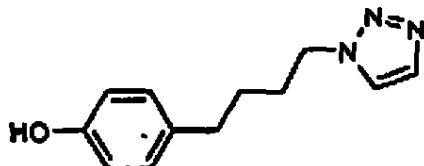
89

butil)-1H-[1,2,3]triazol, o

Cloruro de 1-[4-(4-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol.

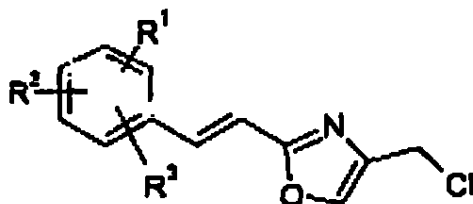
11. Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

(a) el compuesto de fórmula (V)



fórmula (V),

reacciona con un compuesto de fórmula (IV)



fórmula (IV),

10 en donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado en la reivindicación 1, para dar el respectivo compuesto de fórmula (I),

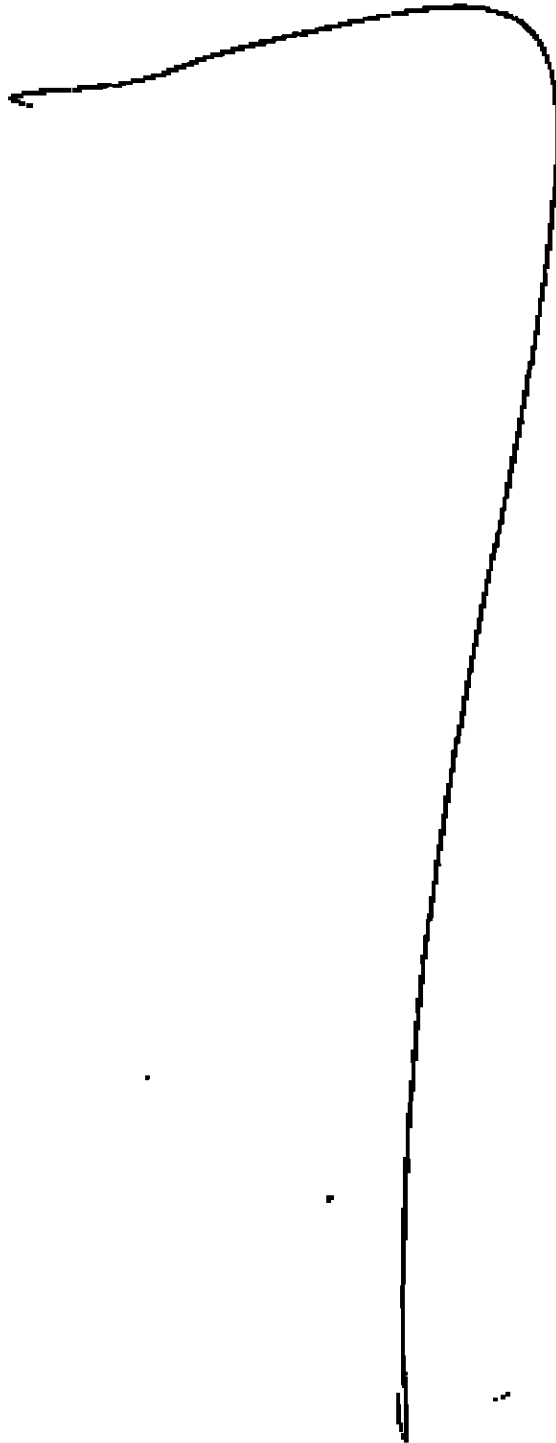
(b) dicho compuesto de fórmula (I) es aislado de la mezcla de reacción, y

15 (c) si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica, conteniendo uno o más compuestos tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para la inhibición del crecimiento tumoral.



TRADUCCION OFICIAL No. 10933

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 699 del 8 de marzo 1978.-

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a
continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/157 por
el notario Peter Kuster, el 16.03.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la
copia de un documento de Cesión, caso 21715, escrito en inglés, presentado a él por
la F. Hoffmann-La Roche AG.

Protocolo notarial Nr. K 167 / 2004

del 9 de febrero 2004 / be

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los
señores

- a) Dra. Birgit Elisabeth Bossenmaier, nacida el 24 de noviembre 1961,
Bióloga, domiciliada en Horst-Wolfgang-Geißler-Weg 10, 82229 Seefeld,
identificada con su carnet oficial provisto de fotografía,
- b) Dr. Walter Gunar Friebe, nacido el 22 de junio 1944, Químico, domiciliado
en Sophienstraße 8, 68165 Mannheim,
identificado con su carnet oficial provisto de fotografía,
- c) Bernhard Heinz Goller, nacido el 5 de abril 1953, Biotécnico, domiciliado en
Rosenstraße 12, 82377 Penzberg,
identificado con su carnet oficial provisto de fotografía,
- d) Matthias Erich Rütth, nacido el 26 de octubre 1970, Químico-médico,
domiciliado en Falkenstraße 78, 82377 Penzberg,
identificado con su carnet oficial provisto de fotografía, und
- e) Dr. Edgar Kurt Udo Voß, nacido el 7 de septiembre 1969, Químico,
domiciliado en Siedlungstraße 7, 83673 Bichl,
identificado con su carnet oficial provisto de fotografía.

Luz Arriaga de Herber
TRADUCCION OFICIAL

Resolución No. 699 del 8 de marzo 1978

83

Penzberg, 9 de febrero 2004

(sello redondo en tinta)
Nikolaus Klöcker,
Notar in Weilheim i. OB

Fdo.: firma ilegible
Nikolaus Klöcker
Notar in Weilheim i. OB.

Protocolo notarial No. K 208 / 2004

del 16 de febrero 2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por el señor
Thomas Christoph Frieß, nacido el 17 de mayo 1967, Veterinario, domiciliado en
Liesel-Karlstadt-Str. 21, 82152 Planegg, identificado con su carnet oficial provisto de
fotografía.

Penzberg, 16 de febrero 2004

Fdo.: Firma ilegible
Klöcker, Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

LUZ ARRIAGA DE HEPPER
TRADUCCIONES E INTERPRETES
Luz Arriaga de Hepper
Resolución 402.663 Montevideo

82

Certificado

5. en Basel (Basilea)	6. el 17 de marzo de 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt	
8. bajo el No. 3378/4414	
9. Sello	10. Firma
Cancillería de Estado	Fdo.: firma ilegible
de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)	Ruedi Eggsher

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 12 de septiembre de 2005.
C. 2392

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 Min. Justicia

as

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

469613
CON FIRMAS
GOBIERNO DE CHILE
LAS PERSONAS QUE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 20 A 11:40
Jefe de Legaciones
SANTIAGO DE CHILE

83

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-08-21-546
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21715

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 16-03-2004 (día dieciséis de marzo de dos mil cuatro)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2004 No. 157

Hay un sello.

86

Caso 21715**TRASPASO****Yo/Nosotros, el suscrito**

Birgit Bossenmaler, biólogo, ciudadano alemán
Horst-Wolfram-Geissler-Weg 10, D-82229 Seefeld, Alemania

Walter-Gunar Friess, químico, ciudadano alemán
Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim, Alemania

Thomas Friess, veterinario, ciudadano alemán
Liesl-Kerlstadt-Strasse 21, 82152 Planegg

Bernhard Goller, ingeniero biológico, ciudadano alemán
Rosenstrasse 12, D-82377 Penzberg, Alemania

Matthias Rueth, químico, ciudadano alemán
Falkenstrasse 78, D-82377 Penzberg, Alemania

Edgar Voss, químico, ciudadano alemán
Siedlungsstrasse 7, D-82673 Bichl, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor único/conjunto de la invención llamada:

85

**Nuevos derivados oxazol, su fabricación y su uso como agentes
farmacéuticos**

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	28.03.2003	03007124.5
EUA	02.04.2003	60/459.741

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle (Switzerland)**

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhsán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

86

gb

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en nombre propio o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Firmado en Penzberg, Alemania, este día 9 de febrero de 2004 (16 de febrero de 2004)

(firma: ilegible)

Birgit Bossenmaie

(firma: ilegible)

Walter-Gunar Friebe

(firma: ilegible)

Thomas Friess

(firma: ilegible)

Bernhard Goller

(firma: ilegible)

Matthias Rueth

(firma: ilegible)

Edgar Voss

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de septiembre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

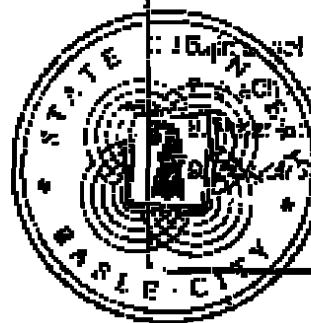
of Basel/Switzerland.

Basel, Switzerland, this 16-03-2004 (sixteenth day of March two thousand and four)

[Handwritten signature]

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Petersonsplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Log. Pl. 204 No. 157



APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
2. ist unterschrieben von	<i>P. Kuster</i>
3. in seiner Eigenschaft als	<i>Adv. Notar</i>
4. ist in Verbindung mit dem Siegelstempel des Kantons	<i>Basel-Stadt</i>
Beschriftet	17. März 2004
Beim	
Für den Kanton des Kantons Basel-Stadt	
3198/444	
10. Unterschrift:	<i>[Signature]</i>
	Hausd. Egg

Assignment

83

I/WE, the undersigned

Birgit Bessenmayer, biologist, a German citizen
Horst-Wolfram-Gelster-Weg 10, D-82229 Seefeld, GermanyWalter-Gunar Friehe, chemist, a German citizen
Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim, GermanyThomas Friess, veterinary, a German citizen
Liesl-Karlstadt-Strasse 21, 82152 PlaneggBernhard Goller, biological engineer, a German citizen
Rosenstrasse 12, D-82377 Penzberg, GermanyMatthias Rueth, chemist, a German citizen
Falkenstrasse 7B, D-82377 Penzberg, GermanyEdgar Voss, chemist, a German citizen
Siedlungstrasse 7, D-83673 Bichl, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Novel oxazole derivatives, their manufacture and use as pharmaceutical agents

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	28.03.2003	03007124.5
USA	02.04.2003	60/459,741

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-la Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

91

Signed at PLEINER CERAM!

on FEBRUARY 3, 2004 (FEBRUARY 16, 2004)

B. R. Birgit Bosenmaier

W. Friebe Walter-Gunar Friebe

Thomas Fries Thomas Fries

Bernhard Goller Bernhard Goller

M. Ruth Matthias Ruth

Edgar Voss Edgar Voss

URNr. K 167 / 2004

vom 9. Februar 2004 / be

Ich beglaubige die vorstehenden, von mir vollzogenen Unterschriften von

- a) Frau Dr. Birgit Elisabeth Bossenmaier, geboren am 24. November 1961,
Biologin, Horst-Wolfgang-Geißler-Weg 10, 82229 Seefeld,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,
- b) Herrn Dr. Walter Gunar Friebe, geboren am 22. Juni 1944, Chemiker,
Sophienstraße 8, 68165 Mannheim,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,
- c) Herrn Bernhard Heinz Goller, geboren am 5. April 1953, Biotechniker,
Rosenstraße 12, 82377 Penzberg,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,
- d) Herrn Matthias Erich Rüh, geboren am 26. Oktober 1970, Medizinal-
Chemiker, Falkenstraße 78, 82377 Penzberg,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis, und
- e) Herrn Dr. Edgar Kurt Udo Voß, geboren am 7. September 1959, Chemiker,
Siedlungsstraße 7, 83673 Bichl,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis.

Penzberg, 9. Februar 2004



Nikolaus Klöcker,
Notar in Weilheim i. OB.

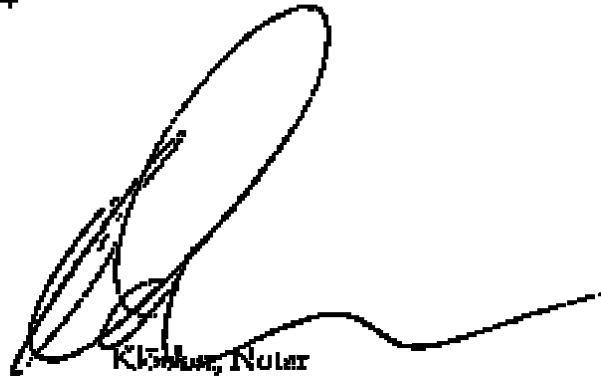
UR Nr. K 208 / 2004

vom 16. Februar 2004 / be

Ich beglaubige die vorstehende, von mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Thomas Christoph Fricke, geboren am 17. Mai 1967, Tietzstr. 1, Liesl-Karlstadt-
Str. 21, 82152 Planegg, ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis.

Penzberg, 16. Februar 2004



Klöpper, Notar

94a1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05096775 00000000 Folios: 93
Fecha (AMD): 2005-09-23 17:26:17
Trámite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 43
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha Sept 23 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

92



Folio

95

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 96775
	Solicitud Internacional	PCT/EP2004/003205
	Fecha límite inicio fase Nacional	28 - 10 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	418
	Oficio No.	1451
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

22 NOV 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Contactador: J 820840 Fax: 3 505228
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-30 3153263 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia