

QF.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11/11/11
A 11/11/11
11/11/11

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-109227

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA, SU ELABORACION 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 RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 260012000

2 2099

SS

PETITORIO



SUBEMPRESA Y COMERCIO
 Radicación : 0510922/ 00000000
 Fecha (9999): 2005-10-25 16:40:04
 Folios: 153
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENCIAL
 Dependencias 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

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: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BOSENMAIER, Birgit; FRIEBE, Walter-Gunar; REIFF, Ulrike; RUETH, Matthias y VOSS, Edgar. Dirección: Horst-Wolfram-Geissler-Weg 10, D-82229 Seefeld; Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim; Weidenweg 6, D-82377 Penzberg; Falkenstrasse 78, D-82377 Penzberg y Siedlungsstrasse 7, D-83673 Bichl. Nacionalidad o Domicilio: Alemania.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/004520</u> Fecha: <u>29/04/04</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/096798 A1</u> Fecha: <u>11/11/04</u>			
6 Título (54) "NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA, SU ELABORACIÓN Y USO COM AGENTES FARMACÉUTICOS"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 413/12</u> <u>A61K31/422</u>; <u>A61P35/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 30/04/03	(31) Número de Solicitud 03009908.9
9 Comprobante de Pago No. <u>05-80,522</u> Fecha: <u>Octubre 19 de 2005</u>			

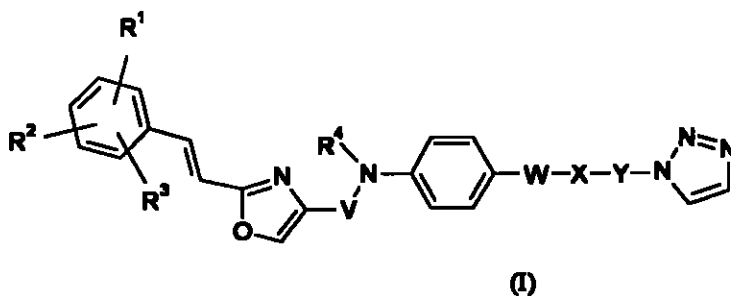
10

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, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 80,522
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05103027 00000000 Folios: 133
Fecha (IMP): 2005-10-26 16:48:04
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESE-THC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400611	19/10/2005	8,015,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES 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 está 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 No.

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 aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A 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

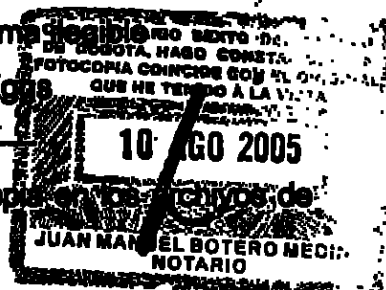
10. Firma

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

Fdo.: firma legible

Ruedi Eggen



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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

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

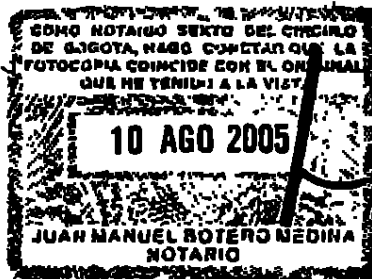
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
ZONA SET - 3 P 12:12

Para Uncochea
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



5

Los 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. 5-83, 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 designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los 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 creyeran 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 sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perclbir 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.

Dado y firmado

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 Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 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 all that said representatives and/or 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 17th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuratorship

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORP RATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

Ho 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien rápidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del 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 día de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 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.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel 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 Procuration/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 Sulza, ciudad de Basel, 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.

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

Dr. P. Kuster
Notar

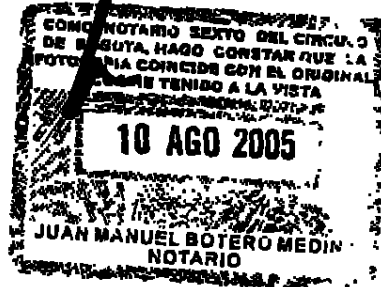
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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



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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

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

4. and certified by the seal of the *Com. de*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

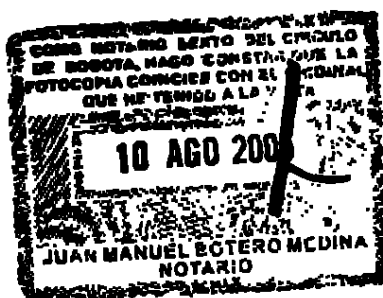
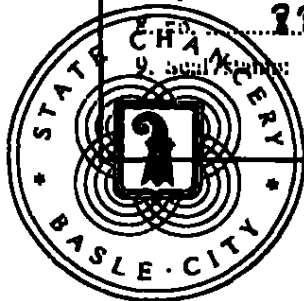
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. *1135 / 11376*

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R*



Delio Folio
8, 9 y 10
Tajetas y Extracto



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Equipo Cultural Management S. de RL

Expediente No		05109227	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: <i>Acta Final</i>			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/004520

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D413/12 A61K31/422 A61P35/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan 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-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 2002/173526 A1 (HITAKA TAKENORI Y COL.) 21 de Noviembre de 2002 (2002-11-21) citado en la solicitud párrafo '0001!; reivindicación 1; ejemplos 1-9	1-22
Y	EP 1 270 571 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 de Enero de 2003 (2003-01-02) citado en la solicitud párrafo '0001!; reivindicaciones 1,16	1-22
Y	US 6 211 215 B1 (MOMOSE YU Y COL.) 3 de Abril de 2001 (2001-04-03) citado en la solicitud columna 1, línea 1 - columna 1, línea 8; reivindicaciones 1, 15	1-22

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.		☒ En el anexo se enumeran 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		'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	
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'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	
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'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	
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'Z' documento miembro de la misma familia de patentes	
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada			
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 3 de Septiembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 13/09/2004	
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Wörth, C	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2004/004520

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 2002173526 A1	21-11-2002	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
		EE	200200576 A	15-06-2004
		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
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	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
US 6211215 B1	03-04-2001	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
		ZA	9706378 A	19-01-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 A61K31/422 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/173526 A1 (HITAKA TAKENORI ET AL) 21 November 2002 (2002-11-21) cited in the application paragraph '0001!; claim 1; examples 1-9	1-22
Y	EP 1 270 571 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 January 2003 (2003-01-02) cited in the application paragraph '0001!; claims 1,16	1-22
Y	US 6 211 215 B1 (MOMOSE YU ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) cited in the application column 1, line 1 - column 1, line 8; claims 1,15	1-22

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining 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 throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the 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 considered novel 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

3 September 2004

Date of mailing of the International search report

13/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Wörth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004520

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002173526	A1	21-11-2002	AU 4472601 A 23-10-2001
			BR 0109851 A 03-06-2003
			CA 2404760 A1 18-10-2001
			CN 1444582 F 24-09-2003
			CZ 20023264 A3 12-02-2003
			EE 200200576 A 15-06-2004
			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
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 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
US 6211215	B1	03-04-2001	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
			ZA 9706378 A 19-01-1999

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Noviembre de 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/096796 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 413/12,
A61K 31/422, A61P 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/004520

(22) Fecha de Registro Internacional: 29 de Abril de 2004
(29.04.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
03009908.9 30 de Abril de 2003 (30.04.2003) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA
ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): BOSSENMAIER, Birgit [DE/DE];
Horst-Wolfram-Geissler-Weg 10, 82229 Seefeld (DE).
FRIEBE, Walter-Günar [DE/DE]; Sophienstrasse 8,
68165 Mannheim (DE). REIFF, Ulrike [DE/DE];
Weidenweg 6, 82377 Penzberg (DE). RUETH,
Matthias [DE/DE]; Falkenstrasse 78, 82377 Penzberg
(DE). VOSS, Edgar [DE/DE]; Siedlungstrasse 7,
83673 Bichl (DE).

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

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

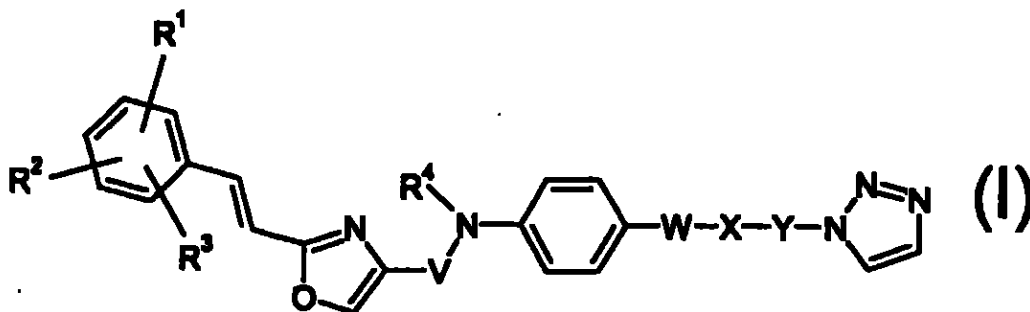
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

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

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA, SU ELABORACIÓN Y USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS



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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096796 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/12, A61K 31/422, A61P 35/00(21) International Application Number:
PCT/EP2004/004520

(22) International Filing Date: 29 April 2004 (29.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03009908.9 30 April 2003 (30.04.2003) EP(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

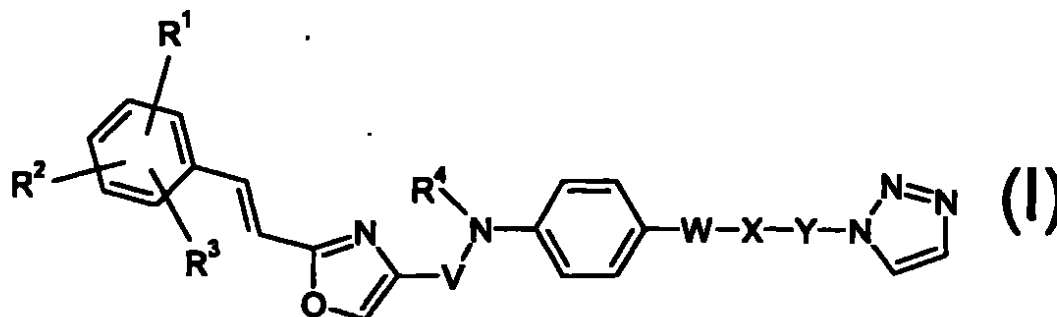
(75) Inventors/Applicants (for US only): BOSSENMAIER,
Birgit [DE/DE]; Horst-Wolfram-Geisler-Weg 10, 82229
Seefeld (DE). FRIEBE, Walter-Gunar [DE/DE]; So-
phienstrasse 8, 68165 Mannheim (DE). REIFF, Ulrike
[DE/DE]; Weidenweg 6, 82377 Penzberg (DE). RUETH,
Matthias [DE/DE]; Falkenstrasse 78, 82377 Penzberg
(DE). VOSS, Edgar [DE/DE]; Siedlungsstrasse 7, 83673
Bichl (DE).(74) Agent: SCHREINER, Siegfried; Roche Diagnostics
GmbH, Patent Department (TR-E), Postfach 11 52, 82372
Penzberg (DE).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, 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.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

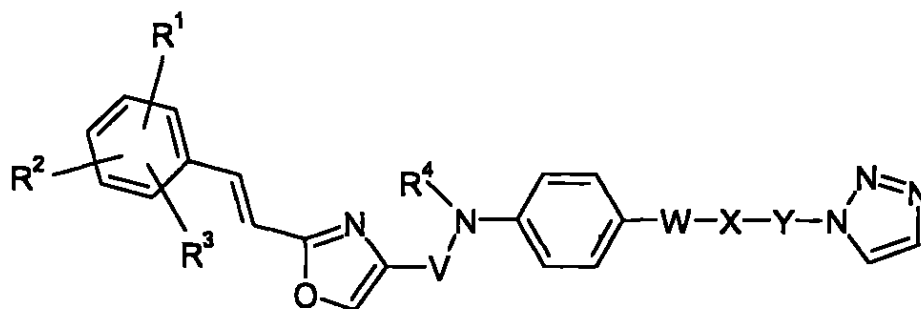
(54) Title: NOVEL ANILINE DERIVATIVES, THEIR MANUFACTURE AND USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS

(57) Abstract: Objects of the present invention are the compounds of formula (I) their pharmaceutically acceptable salts, enan-
tiomeric 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-mentioned compounds in the control or prevention of illnesses such as cancer.

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

Reivindicaciones de la Patente

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I),

en donde

- 5 R¹ es halógeno;
 -O-alquilo;
 -S-alquilo; -S(O)-alquilo; -S(O)₂-
 alquilo
 -N-alquilo; o
10 alquilo, todos los grupos alquilo es-
 tando sustituidos opcionalmente una o
 varias veces con halógeno; y
- R² es hidrógeno; o
 halógeno; o
- 15 R¹ y R² juntamente 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 juntamente con los átomos de
20 carbono a los que están unidos forman
 un anillo heterocíclico de 5 a 6 miem-
 bros,

-81-

R^3 es hidrógeno; o
 halógeno;
 R^4 es hidrógeno; o
 alquilo;
 5 V es $-CH_2-$; o
 $-C(O)-$;
 W es $-CH_2-$; o
 un enlace directo;
 10 X es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$,
 $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2NH-$,
 $CH=CH-$, o $-CH_2-$;
 Y es $-(CH_2)_n-$; y
 n es 1, 2 ó 3; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es halógeno;
 $-O-$ alquilo;
 $-S-$ alquilo; o
 20 alquilo, todos los grupos alquilo estando sustituidos opcionalmente una o varias veces con halógeno; y y
 R^2 , R^3 son ambos hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno; o
 25 metilo;
 V es $-CH_2-$; y
 $-W-X-Y-$ es $-(CH_2)_4-$; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Tales compuestos son por ejemplo:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

{2-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

{2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

{2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-2-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es halógeno;

-O-alquilo; o

alquilo, todos los grupos alquilo estando sustituidos opcionalmente una o varias veces con halógeno; y

5 R^2 es halógeno;
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno; o
 metilo;

 V es $-CH_2-$; y
 10 -W-X-Y- es $-(CH_2)_4-$; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos de acuerdo con reivindicación 4

{2-[2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

15 {2-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

{2-[2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

 {2-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

20 {2-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

R^3 es hidrógeno; o

- halógeno;
- R⁴ es hidrógeno; o
metilo;
- V es -CH₂-; y
- 5 -W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Los compuestos de acuerdo con reivindicación 6
[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina;
- 10 {2-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-
oxazol-4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-
amina;
[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde
- R¹ es halógeno;
-O-alquilo;
-S-alquilo; o
- 20 alquilo, todos los grupos alquilo es-
tando sustituidos opcionalmente una o
varias veces con halógeno; y
- R², R³ son ambos hidrógeno; y
- R⁴ es hidrógeno; o
- 25 metilo;
- V es -C(O)-; y
- W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8
[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido
do 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

5 Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
10 carboxílico;

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del áci-
15 do 2-[(E)-2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[(E)-2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-
4-carboxílico.

20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde

R¹ es halógeno;
-O-alquilo; o
alquilo, todos los grupos alquilo es-
25 tando sustituidos opcionalmente una o
varias veces con halógeno; y

R² es halógeno;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno; o
metilo;

V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

5 sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

R³ es hidrógeno; o
halógeno;

R⁴ es hidrógeno; o
metilo;

15 V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 11

(
20 Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[(E)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[(E)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico.

25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es halógeno;
-O-alquilo;

-S-alquilo; -S(O)-alquilo; -S(O)₂-
alquilo
-N-alquilo; o
alquilo, todos los grupos alquilo es-
tando opcionalmente sustituidos una o
varias veces sustituidas con halógeno;
y
R² es hidrógeno; o
halógeno; y
R³ es hidrógeno;
R⁴ es hidrógeno; o
metilo; y
V es -CH₂-; o
-C(O)-; y
-W-X-Y- es -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-
(CH₂)₃-; -S(O)₂-(CH₂)₃-; -S(O)-(CH₂)₃-; -
S(O)₂-NH-(CH₂)₂-; -NH-C(O)-(CH₂)₂-; -
C(O)-NH-(CH₂)₂-; -CH₂-NH-(CH₂)₂-; -
CH=CH-(CH₂)₂- ó -CH₂-CH=CH-CH₂-; y

20 sus sales farmacéuticamente aceptables.
14. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 13
[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-(4-
trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;
Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-
25 (4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;
[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-(4-
trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;
[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-(4-

trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
amina;

{2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(3-
[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amina;

5 [4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
10 carboxílico;

Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-{2-[2-(4-
15 trifluorometanesulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
amina.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde

(R¹ y R² juntamente con los átomos de carbono a los que
20 están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miem-
bros; y

R³ es hidrógeno; o
halógeno;

R⁴ es hidrógeno; o
25 metilo;

V es -CH₂-; o
-C(O)-; y

-W-X-Y- es -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-(CH₂)₃-; -

22
23
24
25
26
27
28
29
30

$S(O)_2-(CH_2)_3-$; $-S(O)-(CH_2)_3-$; $-S(O)_2-NH-$
 $(CH_2)_2-$; $-NH-C(O)-(CH_2)_2-$; $-C(O)-NH-$
 $(CH_2)_2-$; $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$; $-CH=CH-(CH_2)_2-$ ó
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$; y

5 sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 15

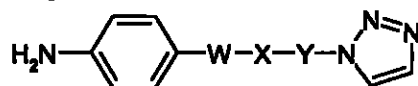
[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[(E)-2-(4-trifluorometanesulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina.

17. El proceso para la fabricación de los compuestos de
 15 fórmula (I), en donde

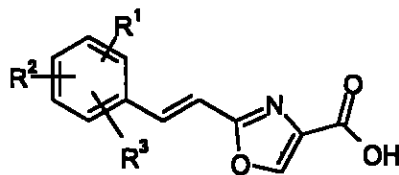
1. un compuesto de fórmula (VI)



(fórmula VI),

en donde W, X y Y tienen el significado dado en la reivindicación 1, reacciona con

20 1a) un compuesto de fórmula (VII)

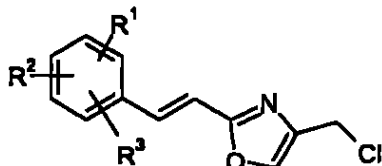


(fórmula VII);

en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde V es $-C(O)-$ y R^4 es

hidrógeno; o

- 1b) dicho compuesto de fórmula (VI) reacciona con un compuesto de fórmula (V),



fórmula (V)

- 5 en donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde V es -CH₂- y R⁴ es hidrógeno; y

2. si se desea, el compuesto obtenido en 1a) reacciona además con un haluro de alquilo adecuado y el compuesto obtenido en 1b) reacciona además con un aldehído adecuado para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde R⁴ es alquilo;

3. dicho compuesto de fórmula (I), obtenido a partir de 1a), 1b) ó 2. se aísla de su mezcla de reacción; y

4. si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica, que contiene uno o más compuestos tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 juntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para la inhibición del crecimiento tumoral.

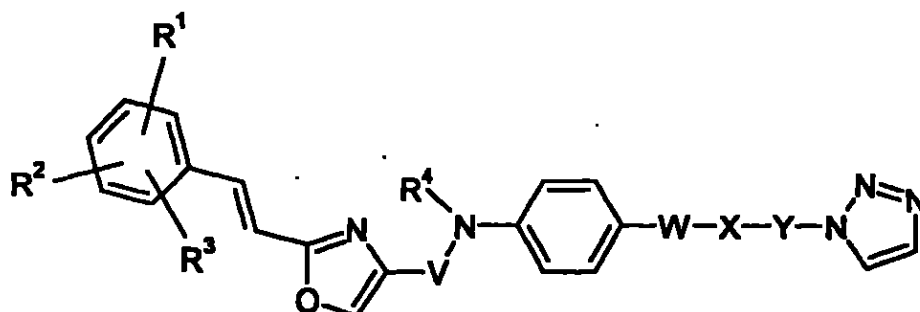
20. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el tratamiento del cáncer.

21. El uso de un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la la fabricación de medicamentos correspondientes para la inhibición del crecimiento tumoral.

5 22. La invención tal como se descubre hasta aquí.

Patent Claims

1. A compound of formula (I)



formula (I),

- 5 wherein
- R¹ is halogen;
 -O-alkyl;
 -S-alkyl; -S(O)-alkyl; -S(O)₂-alkyl
 -N-alkyl; or
 10 alkyl, all alkyl groups being optionally once or several times
 substituted with halogen; and
- R² is hydrogen; or
 halogen; or
- 15 R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached
 form a 5 or 6 membered heterocyclic ring; and
- R³ is hydrogen; or
- 20 if R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are
 attached form a 5 or 6 membered heterocyclic ring,
- R³ is hydrogen; or
- 25 halogen;

R⁴ is hydrogen; or
alkyl;

5 V is -CH₂-; or
-C(O)-;

W is -CH₂-; or
a direct bond;

10 X is -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-,
-C(O)NH-, -NHC(O)-, -S(O)₂NH-, -CH=CH-, or -CH₂-;

Y is -(CH₂)_n; and

15 n is 1, 2 or 3; and

their pharmaceutically acceptable salts.

2. A compound according to claim 1, wherein

20 R¹ is halogen;
-O-alkyl;
-S-alkyl; or
alkyl, all alkyl groups being optionally once or several times
substituted with halogen; and and

25 R², R³ are both hydrogen; and

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

30 V is -CH₂-; and

-W-X-Y- is -(CH₂)₄-; and

their pharmaceutically acceptable salts.

3. The compounds according to claim 2

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

5 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

Methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

{2-[2-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

10 {2-[2-(4-Chloro-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

15 Methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

{2-[2-(4-Chloro-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

20 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine.

4. A compound according to claim 1, wherein

R¹ is halogen;
-O-alkyl; or
alkyl, all alkyl groups being optionally once or several times
substituted with halogen; and

R² is halogen;

R³ is hydrogen; and

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

V is -CH₂-; and

-W-X-Y- is -(CH₂)₄-; and

their pharmaceutically acceptable salts.

5. The compounds according to claim 4

{2-[2-(2-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

{2-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

{2-[2-(4-Fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

{2-[(E)-2-(2,4-Difluoro-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

{2-[(E)-2-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine.

6. A compound according to claim 1, wherein

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

5 R³ is hydrogen; or
halogen;

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

10

V is -CH₂-; and

-W-X-Y- is -(CH₂)₄-; and

their pharmaceutically acceptable salts.

15

7. The compounds according to claim 6

[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-vinyl)-oxazol-4-ylmethyl]-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

[2-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl]-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine;

20

[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-vinyl)-oxazol-4-ylmethyl]-methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amine.

8. A compound according to claim 1, wherein

R¹ is halogen;

-O-alkyl;

25

-S-alkyl; or

alkyl, all alkyl groups being optionally once or several times substituted with halogen; and

R², R³ are both hydrogen; and

30

- 67 -

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

5 V is -C(O)-; and
-W-X-Y- is -(CH₂)₄-; and

their pharmaceutically acceptable salts.

9. The compounds according to claim 8

10 2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid [4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide;

2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide;

2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid [4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide;

15 2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide;

2-[(E)-2-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid [4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide;

20 2-[(E)-2-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide.

10. A compound according to claim 1, wherein

25 R¹ is halogen;
-O-alkyl; or
alkyl, all alkyl groups being optionally once or several times
substituted with halogen; and

R² is halogen;

R³ is hydrogen; and

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

5

V is -C(O)-; and

-W-X-Y- is -(CH₂)₄-; and

10

their pharmaceutically acceptable salts.

11. A compound according to claim 1, wherein

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
halogen;

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

20

V is -C(O)-; and

-W-X-Y- is -(CH₂)₄-; and

25

their pharmaceutically acceptable salts.

12. The compounds according to claim 11

2-[(E)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic
acid methyl-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide;

30

2-[(E)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic
acid [4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-amide.

13. A compound according to claim 1, wherein

R¹ is halogen;
 -O-alkyl;
 -S-alkyl; -S(O)-alkyl; -S(O)₂-alkyl
 -N-alkyl; or
 alkyl, all alkyl groups being optionally once or several times
 substituted with halogen; and

R² is hydrogen; or
 halogen; and

R³ is hydrogen;

R⁴ is hydrogen; or
 methyl; and

V is -CH₂-; or
 -C(O)-; and

-W-X-Y is -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-(CH₂)₃-; -S(O)₂-(CH₂)₃-
 ; -S(O)-(CH₂)₃-; -S(O)₂-NH-(CH₂)₂-; -NH-C(O)-(CH₂)₂-
 ; -C(O)-NH-(CH₂)₂-; -CH₂-NH-(CH₂)₂-; -CH=CH-(CH₂)₂-
 or -CH₂-CH=CH-CH₂-; and

their pharmaceutically acceptable salts.

14. The compounds according to claim 13

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-[2-[2-(4-trifluoromethyl-
 phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl]-amine;

Methyl-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-[2-[2-(4-
 trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl]-amine;

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

5 [2-[2-(4-Chloro-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl]-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-amine;

2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid [4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-amide;

10 2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid [4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-amide;

2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-propoxy)-phenyl]-amide;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-but-1-enyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethanesulfinyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine.

15 15. A compound according to claim 1, wherein

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

20 R³ is hydrogen; or
halogen;

R⁴ is hydrogen; or
methyl;

25 V is -CH₂-; or
-C(O)-; and

-W-X-Y- is -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-(CH₂)₃-; -S(O)₂-(CH₂)₃-; -S(O)-(CH₂)₃-; -S(O)₂-NH-(CH₂)₂-; -NH-

C(O)-(CH₂)₂-; -C(O)-NH-(CH₂)₂;
 -CH₂-NH-(CH₂)₂-; -CH=CH-(CH₂)₂- or -CH₂-
 CH=CH-CH₂-; and

5 their pharmaceutically acceptable salts.

16. The compounds according to claim 15

[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-yl-ethoxymethyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

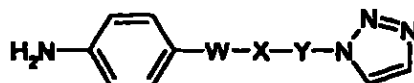
10

[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-yl-ethoxymethyl)-phenyl]-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-butyl)-phenyl]-{2-[(E)-2-(4-trifluoromethanesulfinyl-phenyl)-vinyl]-oxazol-4-ylmethyl}-amine.

17. The process for the manufacture of the compounds of formula (I), wherein

1. a compound of formula (VI)

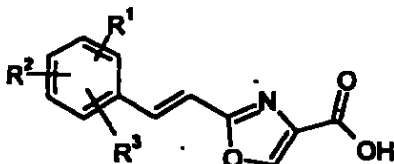


15

(formula VI).

wherein W, X and Y have the meaning given in claim 1, is reacted with

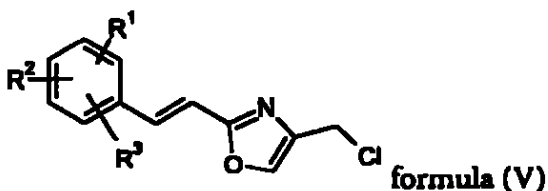
1a) a compound of formula (VII)



(formula VII),

wherein R^1 , R^2 and R^3 have the meaning given in claim 1, to give a compound of formula (I) wherein V is $-C(O)-$ and R^4 is hydrogen; or

1b) said compound of formula (VI) is reacted with a compound of formula (V),



formula (V)

wherein R^1 , R^2 and R^3 have the meaning given in claim 1, to give a compound of formula (I) wherein V is $-CH_2-$ and R^4 is hydrogen; and

2. if desired, the compound obtained in 1a) is further reacted with a suitable alkyl halide and the compound obtained in 1b) is further reacted with a suitable aldehyde to give the corresponding compound of formula (I) wherein R^4 is alkyl;
3. said compound of formula (I), obtained from 1a), 1b) or 2. is isolated from its reaction mixture; and
4. if desired, converted into a pharmaceutically acceptable salt.

18. A pharmaceutical composition, containing one or more compounds as claimed in any one of the claims 1 to 16 together with pharmaceutically acceptable excipients.

3

- 73 -

19. A pharmaceutical composition according to claim 18 for the inhibition of tumor growth.
20. The use of a compound in any one of claims 1 to 16 for the treatment of cancer.
- 5 21. The use of a compound in any one of claims 1 to 16 for the manufacture of corresponding medicaments for the inhibition of tumor growth.
22. The invention as hereinbefore described.

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 21751 WO-WJ	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/004520	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.04.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.04.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D413/12, A61K31/422, A61P35/00																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y col.																										
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 6 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 ello, 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases 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
☒	Casilla No. I	Bases 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 13.11.2004	Fecha de terminación de este reporte 22.03.2005																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Wörth, C Teléfono No. +49 89 2399-8726																									

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 las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ 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 basó en (hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-61 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-22 como se presentaron originalmente

- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (*especificar*):
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (*especificar*):
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2004/004520

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-22
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-22
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-22
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):
 ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos han sido notados en la forma o contenidos de la solicitud internacional:
 ver hoja separada

1. Re Item I (*Bases del reporte*)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: US 2002/173526 A1 (HITAKA TAKENORI ET AL) 21 de Noviembre de 2002 (2002-11-21)
D2: EP-A-1 270 571 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 de Enero de 2003 (2003-01-02)
D3: US-B-6 211 2151 (MOMOSE YU ET AL) 3 de Abril de 2001 (2001-04-03)

2. Re Item V (*Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación*)

2.1 Materia objeto

La presente solicitud internacional se relaciona con derivados de anilina de fórmula (I) caracterizados por una mitad de anilina central conectada por medio del grupo amino a una parte de oxazole. Los compuestos reivindicados inhiben la proteína tirosina quinasa (PTK) y son útiles en el tratamiento de cáncer.

2.2 Novedad

Los compuestos reivindicados de fórmula (I) difieren de la técnica anterior citada en la mitad de anilina central, en particular en el átomo de nitrógeno central siendo parte de la parte que une el fenil-oxazole.

Se cumplen los requerimientos de novedad.

2.3 Nivel inventivo

El documento D1 es considerado como la técnica anterior más cercana. Este documento revela en los compuestos de la reivindicación 1 que muestran la actividad de la tirosina quinasa caracterizada por un grupo metoxi que une el fenil y la parte oxazole. Se hace referencia en particular a los ejemplos 1-9 del documento D1.

En vista de este documento, el problema que hay que resolver puede considerarse como la disposición de compuestos adicionales que tienen la misma actividad de los compuestos revelados en el documento D1.

La solución a este problema comprende compuestos de la presente fórmula (I), donde comenzando por los ejemplos 1-9 de D1 el átomo del grupo éter 'central' es reemplazado por un grupo amino.

El problema es resuelto en vista de los datos dados en la página 23 de esta descripción.

Sin embargo, la solución propuesta es considerada en el presente como obvia a la luz de las enseñanzas técnicas del documento D1 de una parte y de los documentos D2/D3 de otra parte.

Los documentos D2 y D3 revelan compuestos heterocíclicos que inhiben la tirosina quinasa y siendo útiles como agente antitumoral. La parte correspondiente de los compuestos definidos genéricamente de fórmula (I), grupo 'X', define la mitad relevante ya sea

- oxígeno (como en D1)
- átomo de azufre oxidizado opcionalmente
- C(=O) o
- CH(OH)

indicando así una variabilidad de esta parte de la molécula activa.

En concordancia, una persona experta en la técnica que tiene conocimiento de esta enseñanza técnica combinada no se sorprendería en obtener los compuestos inhibidores de tirosina quinasa al remplazar el oxígeno de los compuestos del documento D1 por un nitrógeno de acuerdo con esta solicitud.

El intercambio del tema del éter comenzando v.g. por los ejemplos 1-9 en D1 por el grupo amino de la presente solicitud es en el presente considerado como una modificación obvia de los principales compuestos conocidos que tienen oxígeno o azufre en la parte correspondiente de la molécula que muestra actividad inhibitoria tirosina quinasa.

Además, implícito en los principios de la relación estructura-actividad (SAR), se hace énfasis en que puede esperarse una actividad biológica cualitativa semejante para los compuestos estructuralmente semejantes. Como consecuencia de ello, SAR permite la predicción de que para analogisaciones menores la actividad farmacéutica se mantendrá.

Por consiguiente, el problema adicional que hay que resolver puede considerarse como la disposición de los compuestos con efectos inesperados. En este contexto se observa, que SAR no permite la predicción en cuanto a que la actividad biológica cuantitativa para los compuestos estructuralmente semejantes es mejor o peor. Como consecuencia de ello, puede considerarse un efecto inesperado como una indicación para un nivel inventivo. Sin embargo, el Solicitante no sabe aún, que es posible que los compuestos reivindicados tengan un efecto inesperado en comparación con aquellos descritos en la técnica anterior, en particular los posibles compuestos más cercanos, que aparentemente están representados por los ejemplos 1-9 del documento D1.

No se cumplen los requerimientos de nivel inventivo.

El uso de los términos 'alquilo' a lo largo de las reivindicaciones sin calificación adicional hace que estas reivindicaciones sean oscuras en alcance. Por lo tanto, no es claro si todos los compuestos reivindicados implicaban caída dentro del alcance de las presentes reivindicaciones y/o representan una solución al problema implícito en la presente solicitud. Puesto que las especies químicas pueden definirse por la identidad y número de átomos comprometidos (ver v.g. las definiciones dadas en la página 3, líneas 22-27), la incorporación de los sustituyentes específicos dados en la especificación parece ser necesaria por razones de nivel inventivo y claridad.

3. Re Item VII (Ciertos defectos sobre la solicitud internacional)

- 3.1 La descripción no está de acuerdo con las reivindicaciones según lo requiere la Regla 5.1(a)(iii) PCT puesto que la descripción se relaciona además con los compuestos caracterizados por un grupo éter central (ver la página 19, fórmula (Ic)). Estos compuestos parecen ser novedosos sobre la técnica anterior citada.
- 3.2 La reivindicación 22 contiene una referencia a la descripción. Según la Regla 6.2(a) PCT, las reivindicaciones no contienen dichas referencias excepto donde es absolutamente necesario, lo cual no es el caso aquí.

PATENT COOPERATION TREATY

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 21751 WO-WJ		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2004/004520	International filing date (day/month/year) 29.04.2004	Priority date (day/month/year) 30.04.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D413/12, 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 6 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 13.11.2004		Date of completion of this report 22.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Würth, C Telephone No. +49 89 2399-8726 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/004520

Box No. 1 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

1-61 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 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/EP2004/004520

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	1-22
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-22
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22
	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

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

International application No.

PCT/EP2004/004520

1. Re Item I (*Basis of the report*)

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2002/173526 A1 (HITAKA TAKENORI ET AL) 21 November 2002 (2002-11-21)
- D2: EP-A-1 270 571 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 January 2003 (2003-01-02)
- D3: US-B-6 211 2151 (MOMOSE YU ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03)

2. Re Item V (*Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement*)

2.1 Subject-matter

The present international application relates to aniline derivatives of formula (I) characterized by a central aniline moiety connected via the amino-group to an oxazole part. The claimed compounds inhibit protein tyrosine kinases (PTK's) and are useful in the treatment of cancer.

2.2 Novelty

The claimed compounds of formula (I) differ from the cited prior art in the central aniline moiety, in particular in the central nitrogen atom being part of the phenyl-oxazole bridging part.

The requirements of novelty are fulfilled.

2.3 Inventive step

Document D1 is considered as closest prior art. This document discloses in claim 1 compounds showing tyrosine kinase inhibiting activity characterized by a methoxy-group bridging the phenyl and the oxazole part. Reference is made in particular to examples 1-9 of document D1.

In view of this document, the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds having the same activity as the compounds disclosed in document D1.

The solution to this problem consists in compounds of present formula (I),

wherein starting from examples 1-9 of D1 the 'central' ether group atom is replaced by an amino-group.

The problem is solved in view of the data given on page 23 of the specification.

However, the solution provided is at present considered as obvious in the light of the technical teaching of document D1 on the one hand and documents D2/D3 on the other hand.

Documents D2 and D3 disclose heterocyclic compounds inhibiting tyrosine kinase and being useful as an antitumor agent. The corresponding part of the generically defined compounds of formula (I), group 'X', defines the relevant moiety as either

- oxygen (as in D1)
- optionally oxidized sulfur atom
- C(=O) or
- CH(OH)

thereby indicating a variability of this part of the active molecule.

Accordingly, a man skilled in the art having knowledge of this combined technical teaching, would not be surprised to obtain tyrosine kinase inhibiting compounds by replacing the oxygen of the compounds of document D1 by a nitrogen according to the present application.

The exchange of the ether motif starting e.g. from examples 1-9 in D1 by the amino-group of the present application is at present considered as an obvious modification of the known lead compounds bearing an oxygen or sulfur at the corresponding part of the molecule exhibiting tyrosine kinase inhibitory activity.

Moreover, underlying the principles of structure-activity relationship (SAR), it is stressed that a similar qualitative biological activity can be expected for structurally similar compounds. As a consequence thereof, SAR allows the prediction that for minor analogisations the pharmaceutical activity will be maintained.

Consequently, the further problem to be solved can be regarded as the provision of compounds with unexpected effects. In this context it is noted, that SAR does not allow the prediction as to whether the quantitative biological activity for structurally similar compounds is better or worse. As a consequence thereof, an

unexpected effect can be considered as an indication for inventive step. However, the Applicant has not yet shown, that the claimed compounds are likely to have such an unexpected effect compared to those described in the prior art, in particular the nearest possible compounds, which apparently are represented by examples 1-9 of document D1.

The requirements of inventive step are not fulfilled.

The use of the terms 'alkyl' throughout the claims without further qualification renders these claims obscure in scope. Therefore it is not clear whether all compounds implied fall within the scope of the present claims and/or represent a solution of the problem underlying the present application. As chemical species can be defined by the identity and number of atoms involved (see e.g. the definitions given on page 3, lines 22-27), the incorporation of the specific substituents given in the specification appears to be necessary for reasons of inventive step and clarity.

3. Re Item VII (*Certain defects on the international application*)

- 3.1 The description is not in conformity with the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT since the specification relates additionally to compounds characterized by a central ether group (see page 19, formula (Ic)). These compounds appear to be not novel over the cited prior art.
- 3.2 Claim 22 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

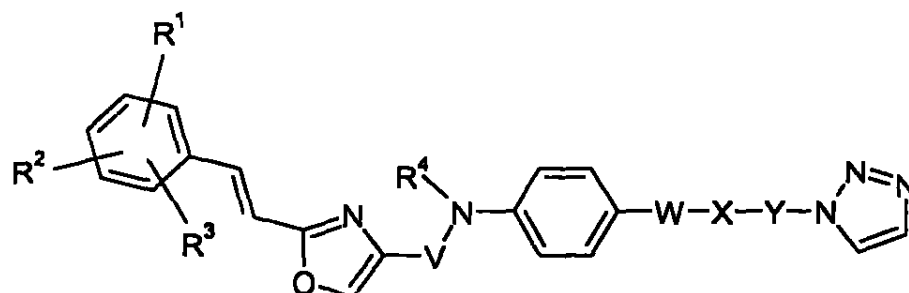
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

**NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA, SU ELABORACIÓN Y USO COMO
AGENTES FARMACÉUTICOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I)



fórmula (I),

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

**NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA, SU ELABORACIÓN Y USO COMO
AGENTES FARMACÉUTICOS**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de anilina, a un procedimiento para su elaboración, medicamentos que los contienen y su elaboración así como el uso de estos compuestos como agentes farmacéuticamente activos.

Las Proteín tirosín quinasas (PTKs) catalizan la fosforilación de residuos tirosil en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular y diferenciación (Wilks et al., Progress in Growth Factor Research 97 (1990) 2; Chan, A.C., and Shaw, A.S., Curr. Opin. Immunol. 8 (1996) 394-401). Tales PTKs se pueden dividir en receptores tirosín quinasas (por ejemplo EGFR/HER-1, c-erbB2/HER-2, c-met, PDGFr, FGFr) y no receptores tirosín quinasas (por ejemplo src, lck). Es conocido que varios oncogenes codifican proteínas que son tirosín quinasas aberrantes capaces de causar transformación celular (Yarden, Y., y Ullrich, A., Annu. Rev. Biochem. 57 (1988) 443-478; Larsen et al., Ann. Reports en Med. Chem., 1989, Chpt. 13). También la sobre-expresión de una tirosín quinasa proto-oncogénica normal puede resultar en trastornos proliferativos.

Es conocido que los receptores tirosín quinasa de la familia HER del tipo HER-2 y EGFR (HER-1) se expresan frecuentemente de forma aberrante en cánceres humanos comunes tales como cáncer de pecho, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estomago, leucemia y de ovarios, cáncer de bronquios y pancreático. Altos niveles de estos receptores se correlacionan con una pobre prognosis y respuesta al tratamiento (Wright, C., et al., Br. J.

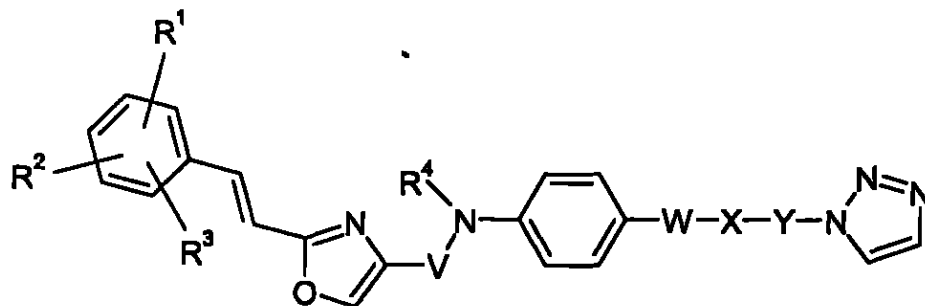
Cancer 65 (1992) 118-121).

Por lo tanto, se ha reconocido que los inhibidores de los receptores tirosín quinasas son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células de cáncer de mamíferos. Por lo tanto varios compuestos de moléculas pequeñas así como anticuerpos monoclonales están en fase de ensayos clínicos para el tratamiento de varios tipos de cáncer (Baselga, J., and Hammond, L.A., Oncology 63 (Supl. 1) (2002) 6-16; Sliwkowski et al., Oncology 63 (supl. 1) (2002) 17).

Algunas anilinas sustituidas son conocidas en el campo. WO 98/03505, EP 1270571 y WO 01/77107 revelan compuestos heterocíclicos relacionados como inhibidores de la tirosín quinasa.

No obstante persiste la necesidad de nuevos compuestos con propiedades terapéuticas mejoradas, tal como una actividad mejorada, solubilidad, tolerabilidad, selectividad o estabilidad por nombrar sólo unas pocas.

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



20

fórmula (I),

en donde

R¹ es halógeno;

55

-4-

-O-alkilo;

-S-alkilo; -S(O)-alkilo; -S(O)₂-

alkilo

-N-alkilo; ó

5 alkilo, todos los grupos alkilo estando opcionalmente una o varias veces sustituidos con halógeno; 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 ó 6 miembros; y

R³ es hidrógeno; o

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

R³ es hidrógeno; o

halógeno;

20 R⁴ es hidrógeno; o

alkilo;

V es -CH₂-; ó

-C(O)-;

W es -CH₂-; ó

25 un enlace directo;

X es -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -S(O)₂NH-, -CH=CH-, ó -CH₂-;

¶

Y es $-(CH_2)_n-$; y

n es 1, 2 ó 3; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad como inhibidores de la vía de señalización HER y por lo tanto poseen actividad anti-proliferativa. Los objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas, diastereoisómeros y racematos, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, los medicamentos que los contienen y su elaboración así como el uso de los compuestos anteriormente mencionados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos tal como se mencionan anteriormente o en la elaboración de los correspondientes medicamentos.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" indica un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado conteniendo de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, t-butilo. Dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, preferiblemente flúor. Ejemplos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo y similares.

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

Un "anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" tal como se usa aquí indica un hidrocarburo monocíclico saturado o insaturado con 5 ó 6 átomos en el anillo de los que 1 ó 2

átomos están reemplazados por heteroátomos seleccionados de S, N ó O, preferiblemente a partir de N ó O, y los átomos de carbono restantes, donde es posible, están opcionalmente una o varias veces sustituidos con halógeno, preferiblemente flúor. Preferiblemente dicho "anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" está formado por R¹ y R² estando localizado en los dos átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo a los que están unidos. Ejemplos de un "anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros", incluyendo el anillo fenilo al que está unido, son benzo[1,3]dioxol, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol, 1H-benzoimidazol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina y similares.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición básica o sales de adición ácida convencionales que mantienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I) y están formados a partir de bases inorgánicas o orgánicas o ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados no tóxicos. Las sales de adición ácida muestra incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos tal como ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición básica muestra

incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tal como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (esto es un fármaco) en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener una mejor estabilidad química y física, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, Ansel, H., et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., 1995, en las págs. 196 y 1456-1457.

Los sustituyentes preferidos en R^1 son metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluorometilsulfanilo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

Los ejemplos preferidos del grupo -W-X-Y- son:

15 $-(CH_2)_4-$; $-O-(CH_2)_3-$; $-C(O)-(CH_2)_3-$; $-S-(CH_2)_3-$; $-S(O)_2-(CH_2)_3-$; $-S(O)-(CH_2)_3-$; $-S(O)_2-NH-(CH_2)_2-$; $-NH-C(O)-(CH_2)_2-$; $-C(O)-NH-(CH_2)_2-$; $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$; $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH-(CH_2)_2-$; ó $-CH_2-CH=CH-CH_2-$.

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

R^1 es halógeno;
 $-O$ -alquilo;
 $-S$ -alquilo; ó

alquilo, estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos una o varias veces con halógeno; y

R^2 , R^3 son ambos hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno; o metilo;

V es $-\text{CH}_2-$; y
 -W-X-Y- es $-(\text{CH}_2)_4-$; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tales compuestos son por ejemplo:

- 5 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
- [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
- Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
- 10 (4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
- {2-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-{4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina;
- {2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina;
- 15 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
- Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-
- 20 amina;
- {2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina;
- [4-(4-[1,2,3]Triazol-2-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
- 25 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina; ó
- [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina.

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

R¹ es halógeno;
-O-alquilo; ó

alquilo, todos los grupos alquilo es-
tando opcionalmente una o varias veces sustituidos con
halógeno; y

R^2 es halógeno;

R^3 es hidrógeno; y

10 R⁴ es hidrógeno; ó
 metilo;

v es $-\text{CH}_2-$; y

$$-W-X-Y- \text{ es } -(CH_2)_4-; y$$

sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Tales compuestos son por ejemplo:

(2-[2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

{2-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

20 {2-[2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-
4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

{2-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina; ó.

25 {2-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina.

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

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que es-

tán unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros; y

R^3 es hidrógeno; o
halógeno;

5 R^4 es hidrógeno; o
metilo;

V es $-CH_2-$; y
 $-W-X-Y-$ es $-(CH_2)_4-$; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Tales compuestos son por ejemplo:

[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina;

[2-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-
oxazol-4-ilmetil]-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-

15 amina; o

[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina.

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

20 R^1 es halógeno;
 $-O-$ alquilo;

$-S-$ alquilo; ó

alquilo, todos los grupos alquilo estando opcionalmente una o varias veces

25 sustituidos con halógeno; y

R^2, R^3 son ambos hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno; ó
metilo;

V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tales compuestos son por ejemplo:

5 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido
do 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

(Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
10 carboxílico;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido
do 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
15 del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

([4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido
do 2-[(E)-2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico; o

20 Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[(E)-2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-
4-carboxílico.

Aún otra realización de la invención son los compues-
tos de fórmula (I), en donde

25 R¹ es halógeno;

-O-alquilo; ó

alquilo, todos los grupos alquilo es-
tando opcionalmente una o varias veces

sustituídos con halógeno; y

R² es halógeno;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno; ó

5 metilo;

V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Aún otra realización de la invención son los compues-
10 tos de fórmula (I), en donde

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los que es-
tán unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miem-
bros; y

R³ es hidrógeno; o

15 halógeno;

R⁴ es hidrógeno; o

metilo;

V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

20 sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tales compuestos son por ejemplo:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[(E)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-
vinil]-oxazol-4-carboxílico; o

25 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del áci-
do 2-[(E)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-
oxazol-4-carboxílico.

Aún otra realización de la invención son los compues-

tos de fórmula (I), en donde

- R^1 es halógeno;
-O-alquilo;
-S-alquilo; -S(O)-alquilo; -S(O)₂-
5 alquilo
-N-alquilo; ó
alquilo, todos los grupos alquilo es-
tán sustituidos opcionalmente una o
varias veces con halógeno; y
- 10 R^2 es hidrógeno; o
halógeno; y
- R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno; o
metilo; y
- 15 V es -CH₂-; ó
-C(O)-; y
- W-X-Y- es -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-(CH₂)₃-; -
S(O)₂-(CH₂)₃-; -S(O)-(CH₂)₃-; -S(O)₂-NH-
(CH₂)₂-; -NH-C(O)-(CH₂)₂-; -C(O)-NH-
20 (CH₂)₂-; -CH₂-NH-(CH₂)₂-; -CH=CH-(CH₂)₂-
ó -CH₂-CH=CH-CH₂-; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tales compuestos son por ejemplo:

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-
25 trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-
(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-

trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina;

5 {2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amina;

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico;

(10 [4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico;

Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-15 carboxílico; o

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina.

(Aún otra realización de la invención son los compues-20 tos de fórmula (I), en donde

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

25 R³ es hidrógeno; ó halógeno;

R⁴ es hidrógeno; ó metilo;

V es -CH₂-; ó

-C(O)-; y
-W-X-Y- es -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-(CH₂)₃-; -
S(O)₂-(CH₂)₃-; -S(O)-(CH₂)₃-; -S(O)₂-NH-
(CH₂)₂-; -NH-C(O)-(CH₂)₂-; -C(O)-NH-
5 (CH₂)₂-; -CH₂-NH-(CH₂)₂-; -CH=CH-(CH₂)₂-
ó -CH₂-CH=CH-CH₂-; y

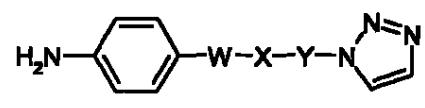
sus sales farmacéuticamente aceptables.

Aún otra realización de la invención son los compues-
tos de fórmula (I):

(
10 [4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-(2-[2-(4-
trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-(2-[2-(4-
trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina; ó
[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[(E)-2-(4-
15 trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-
amina.

Aún otra realización de la invención es un procedi-
miento para la elaboración de compuestos de fórmula (I), en
(
donde

20 1. un compuesto de fórmula (VI)

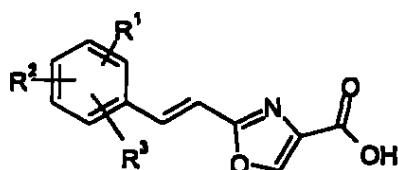


(fórmula VI),

en donde W, X y Y tienen el significado dado aquí an-
teriormente,

1a) tanto un compuesto de fórmula (VII)

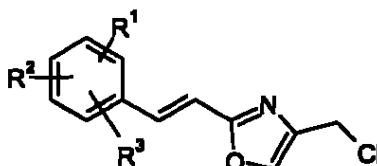
25



(fórmula VII),

en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado aquí anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde V es $-C(O)-$ y R^4 es hidrógeno; o

1b) dicho compuesto de fórmula (VI) reacciona con un compuesto de fórmula (V),



fórmula (V)

en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado aquí anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde V es $-CH_2-$ y R^4 es hidrógeno; y

2. si se desea, el compuesto obtenido en 1a) reacciona además con un haluro de alquilo apropiado y el compuesto obtenido en 1b) reacciona además con un aldehído apropiado para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^4 es alquilo;

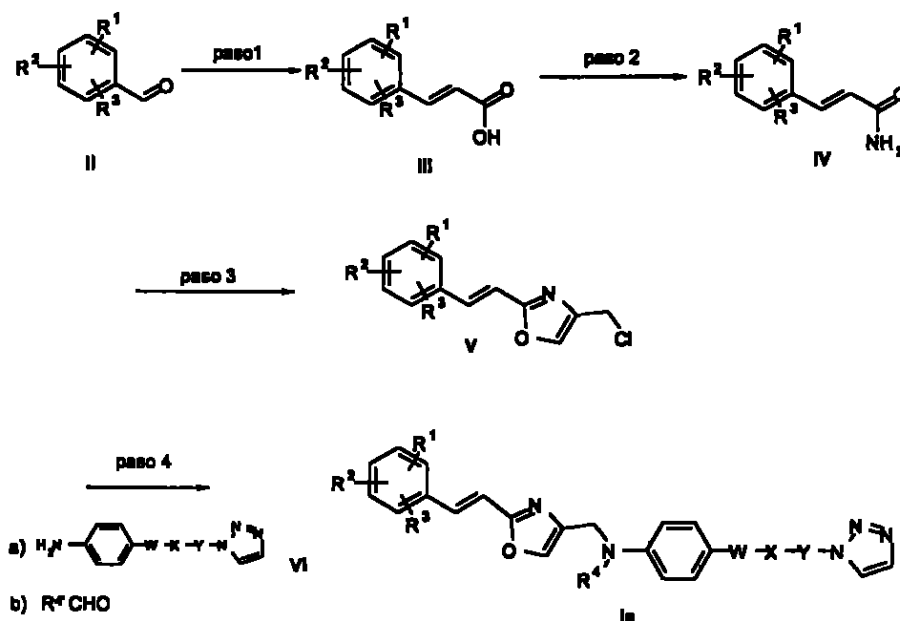
3. dicho compuesto de fórmula (I), obtenido de 1a), 1b) ó 2. se aísla de su mezcla de reacción; y

4. si se desea, se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

Los derivados de anilina de fórmula general (I), o una

sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados por cualquiera de los entendidos en el tema. Tales procedimientos, cuando se usan para preparar los derivados de anilina de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se proporcionan como característica adicional de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas 1 y 2, en que, a menos que se indique de otro modo, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado dado aquí anteriormente. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en los ejemplos no limitantes adjuntos. Alternativamente materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a aquellos ilustrados en el conocimiento ordinario de un químico orgánico.

La elaboración de los compuestos de fórmula (I) varia de acuerdo con la naturaleza de "V" en la fórmula (I). Los compuestos de la presente invención en donde "V" es CH_2 se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1, y se llaman (Ia). El sustituyente $R^{4'}$ en el aldehído $R^{4'}CHO$, esquema 1 tiene el significado de R^4 , por lo tanto hidrógeno o alquilo. La nomenclatura diferente no obstante ilustra que $R^{4'}$ siempre carece de un átomo de carbono respecto a R^4 , ya que un átomo de carbono en R^4 de los compuestos de fórmula (Ia) viene del grupo carbonilo de $R^{4'}-CHO$.



esquema 1

Un método preferido para la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) parte de los correspondientes benzaldehídos de fórmula (II). El paso 1 de la secuencia de reacción (es-
 5 quema 1) es una condensación de Knoevenagel con ácido malónico y descarboxilación concomitante, proporcionando los derivados de ácido acrílico de fórmula (III). La reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes del tipo piridina, N-Metilpirrolidina, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida
 10 y mezclas de los mismos a temperaturas de hasta 140°C o bajo reflujo. Normalmente las bases usadas son piperidina, trietilamina y diisopropilamina.

En el paso 2, esquema 1 los compuestos obtenidos de fórmula (III) se convierten en sus correspondientes amidas de fórmula (IV), usando métodos bien conocidos por algunos
 15 entendidos en el arte, por ejemplo por activación del grupo carboxílico en dichos compuestos de fórmula (III) con cloruro de oxalilo en disolventes del tipo tetrahidrofurano,

diclorometano, *N,N*-dimetilformamida y mezclas de las mismas a temperaturas variando desde -30°C a 40°C. La adición de amoníaco acuoso proporciona las amidas de fórmula (IV).

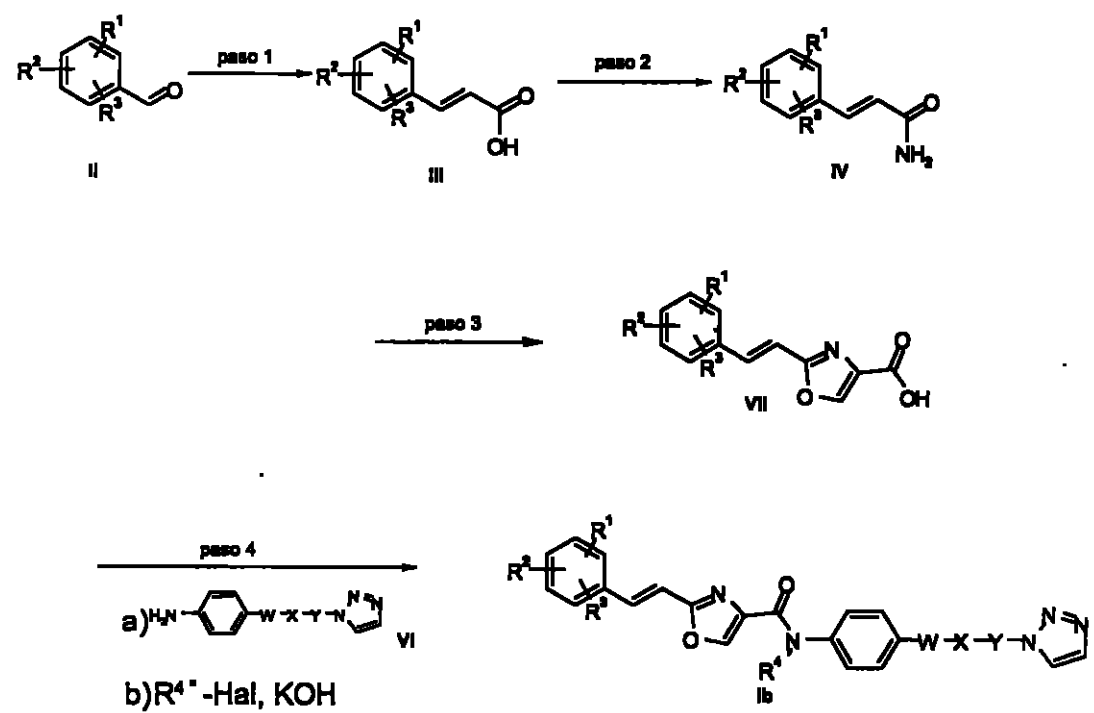
Con el paso 3, esquema 1 los cloruros de fórmula (V) se sintetizan usando métodos comúnmente conocidos. Las amidas de fórmula (IV) y 1,3-dicloroacetona se sometieron a secuencia de condensación/deshidratación proporcionando los compuestos de fórmula (V). Los disolventes típicos para reacciones de este tipo son tolueno, benceno, acetona y cloroformo. Si se desea la reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones libres de disolvente. Las temperaturas de reacción pueden variar desde 50°C a 150°C.

En el paso 4, esquema 1 los derivados de anilina de fórmula (Ia) se pueden obtener por reacciones bien conocidas por algunos entendidos en el campo, por ejemplo por alquilación de las anilinas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la reacción a) del paso 4. Normalmente la alquilación se lleva a cabo en disolventes del tipo *N,N*-dimetil formamida, metanol, etanol e isopropanol. Las bases típicas para esta reacción son metilato sódico, hidruro sódico o litio diisopropil amida. Las temperaturas de reacción pueden variar desde 50°C a 150°C. Cuando la síntesis se para tras la reacción a) se obtienen los derivados de fórmula (Ia) en donde R⁴ es hidrógeno.

Cuando la reacción b) se lleva a cabo a continuación de la a), las aminas de fórmula (Ia) en donde R⁴ es alquilo se pueden obtener usando reacciones usando reacciones bien conocidas por algunos entendidos en el campo, tal como por

ejemplo pero no limitándose a aminación reductora de las aminas secundarias obtenidas de a) en el paso 4. La reacción representa una condensación con aldehídos que se obtiene normalmente en disolventes del tipo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, metanol o etanol y a temperaturas entre 20°C y 150°C. Los agentes reductores normalmente empleados son por ejemplo cianoborohidruro sódico (NaCNBH₃), borhidruro sódico (NaBH₄) o hidruro de aluminio litio (LiAlH₄).

Un método preferido para la síntesis de derivados de fórmula (I), en donde V es -C(O)- se describe en el esquema 2. Los derivados de fórmula (I), en donde V es -C(O)- son nombrados Ib en el esquema 2. El sustituyente R^{4''} en el esquema 2 tiene el significado de R⁴ sin hidrógeno, por lo tanto R^{4''} es alquilo tal como se define aquí anteriormente.



esquema 2

Los materiales de partida son los benzaldehídos correspondientes de fórmula (II), en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado aquí anteriormente. El paso 1 de la secuencia de reacción en el esquema 2 es una condensación de Knoevenagel con ácido malónico y descarboxilación concomitante, proporcionando los ácidos acrílicos de fórmula (III). La reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes del tipo piridina, *N*-Metilpirrolidina, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y mezclas de los mismos a temperaturas de hasta 140°C o bajo reflujo. Las bases normalmente usadas son piperidina, trietilamina y diisopropilamina.

En el paso 2, esquema 2 los ácidos acrílicos de fórmula (III) se convierten en sus correspondientes amidas de fórmula (IV) usando métodos bien conocidos por algunos entendidos en el campo, por ejemplo por activación del grupo carboxílico en compuestos de fórmula (III) con cloruro de oxalilo en disolventes del tipo tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida y mezclas de los mismos a temperaturas variando desde -30°C a 40°C. La adición de amoníaco acuoso proporciona dichas amidas de fórmula (IV).

En el paso 3, esquema 2 se obtienen los ácidos carboxílicos de fórmula (VII). Esta reacción se realiza normalmente en un procedimiento de tres pasos, partiendo con la reacción de las amidas de fórmula (IV) con ésteres del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico que se realiza normalmente en disolventes del tipo THF, acetonitrilo, metanol o etanol a temperaturas entre 20°C y 150°C o a reflujo. Las bases normalmente usadas son bicarbonato sódico (NaHCO_3), carbo-

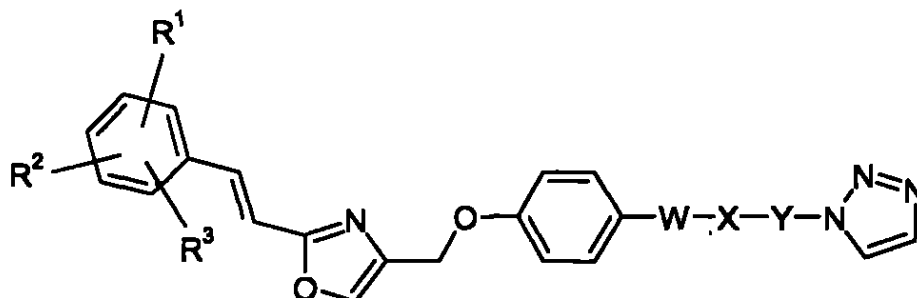
nato potásico (K_2CO_3), hidróxido sódico (NaOH) e hidróxido potásico (KOH). En el segundo paso la ciclación se obtiene en forma de por ejemplo anhídrido del ácido trifluoroacético en disolventes del tipo THF, acetonitrilo, metanol o etanol a temperatura variante desde $0^\circ C$ a $150^\circ C$. En el tercer paso, la hidrólisis de los ésteres resultante se obtiene por métodos estándar para algunos entendidos en el arte. Las bases normalmente usadas son por ejemplo NaOH, KOH, hidróxido de litio (LiOH) en disolventes del tipo agua, THF, metanol, etanol o mezclas de los mismos a temperaturas entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$, proporcionando los ácidos carboxílicos de fórmula (VII).

En el paso 4, esquema 2 los ácidos carboxílicos obtenidos de fórmula (VII) reaccionan con anilinas de fórmula (VI) usando métodos estándar para algunos entendidos en el campo, por ejemplo mediante activación del grupo carboxílico en los compuestos de fórmula (VII) con EDCI, Hidroxibenzotriazol (HOBt) o cloruro de oxalilo en disolventes del tipo THF, diclorometano, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos y a temperaturas variando desde $-30^\circ C$ a $40^\circ C$, proporcionando los derivados de fórmula (Ib) en donde V es $-C(O)-$ y R4 es hidrógeno (reacción a), paso 4).

Cuando la síntesis además se realiza por la reacción b) en el paso 4 se obtienen los compuestos de fórmula (Ib) en donde R⁴ es alquilo. La alquilación de amidas se obtiene normalmente con haluros de alquilo tales como por ejemplo los haluros de alquilo de fórmula R^{4''}-Hal, en donde "Hal" es un átomo de halógeno, preferiblemente yodo o bromo y R^{4''}

es tal como se define anteriormente (s. Paso 4, esquema 2). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base del tipo NaOH, KOH, trietilamina (NEt₃) o hidruro sódico (NaH) y en disolventes del tipo acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos a temperaturas variando desde 0°C a 150°C.

Aún otra realización de la invención son los compuestos de fórmula general (Ic),



Fórmula (Ic),

10 en donde

R¹, R² y R³ tienen el significado dado anteriormente; y

W es -CH₂-; ó

un enlace directo,

X es -NH-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂NH-, -CH=CH-;

15

Y es -(CH₂)_n;

n es 1 ó 2 ó 3; y

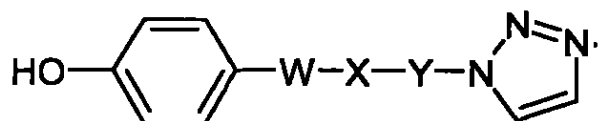
sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los derivados de la fórmula general (Ic), así como los correspondientes materiales de partida, se pueden preparar por reacciones análogas a aquellas descritas en el esquema 1. Tales modificaciones de las reacciones descritas en el

20

esquema 1 que son necesarias para obtener los compuestos de fórmula (Ic), por ejemplo usando los compuestos de fórmula (VIII) en lugar de los compuestos de fórmula (VI) en el paso 4 del esquema 1, están dentro de los conocimientos ordinarios de un químico orgánico. Los procedimientos, cuando se usan para preparar los derivados de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se proporcionan como una característica adicional de la invención. Un método preferido para obtener los compuestos de fórmula (Ic) comprende la reacción de

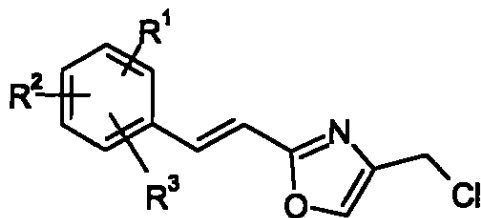
(a) los compuestos de fórmula (VIII)



fórmula (VIII),

en donde

- W es -CH₂-; ó
un enlace directo,
X es -NH-, -O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-,
-SO₂NH-, -CH=CH-;
Y es -(CH₂)_n-; y
n es 1 ó 2 ó 3;
con un compuesto de fórmula (V)



fórmula (V),

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

(b) dicho compuesto de fórmula (Ic) se aísla de la
5 mezcla de reacción, y

(c) si se desea un grupo -S- en -W-X-Y- se oxida a un grupo -SO- ó -SO₂-, y

(d) si se desea, los compuestos obtenidos de a)-c) se convierten en una sal farmacéuticamente aceptable.

10 La síntesis de los compuestos de fórmula (V) se describe en los pasos 1 a 3 del esquema 1 y la descripción dada aquí anteriormente. Los derivados de oxazol de fórmula (Ic) se pueden entonces obtener por reacciones bien conocidas por aquellos entendidos en el campo, por ejemplo por
15 alquilación de los compuestos de fórmula (VIII), en donde -W-X-Y- tienen el significado dado aquí anteriormente, con los compuestos de fórmula (V). Normalmente la alquilación se lleva a cabo en presencia de yoduro potásico o yoduro sódico en disolventes del tipo metanol, etanol, isopropanol
(y N,N-dimetilformamida. Las bases típicas para esta reacción son metilato sódico, hidruro sódico o litio diisopropil amida. Las temperaturas de reacción pueden variar desde
20 50°C a 150°C.

Los compuestos de fórmula (I) ó (Ic) pueden contener
25 uno o varios centros quirales y pueden estar presentes en una forma ópticamente activa y/o racémica. Los racematos se pueden separar de acuerdo con los métodos conocidos en sus enantiómeros. Por ejemplo, las sales diastereoméricas que

se pueden separar por cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como por ejemplo ácido D- ó L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico. La separación alternativa de los enantiómeros también se puede obtener usando la cromatografía en HPLC de fases quiral que está comercialmente disponible.

Los compuestos de fórmula (I) ó (Ic) y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que dichos compuestos inhiben las vías de señalización HER y muestran actividad antiproliferativa. Por lo tanto los compuestos de la presente invención son útiles en la terapia y/o prevención de enfermedades con una conocida sobre-expresión de los receptores tirosín quinasas de la familia HER del tipo HER-2 y EGFR (HER-1), especialmente en la terapia y/o prevención de enfermedades mencionadas anteriormente. La actividad de los presentes compuestos como inhibidores de la vía de señalización HER se demuestra mediante el siguiente ensayo biológico:

Descripción del ensayo

Las células HCT116 (línea celular de carcinoma de colon humano) se cultivaron en RPMI 1640, 2,5 % FCS, 2 mM Glutamina, 100 u/ml Penicilina, 100 ug/ml estreptomycin. Para el ensayo las células se sembraron en placas de 384 pocillos, 1000 células por pocillo, en el mismo medio.

Al próximo día se añadieron los compuestos (disueltos 10 mM en DMSO) en varias concentraciones en un rango desde

3 uM a 0,15 nM. Tras 5 días el ensayo MTT se realizó principalmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Equipo de proliferación celular I, MTT, de Roche Molecular Biochemicals). En breve: El reactivo de marcaje MTT se añadió a la concentración final de 0,5 mg/ml, se añadieron e incubaron durante 4 horas a 37°C, 5% CO₂. Durante este tiempo de incubación se formaron cristales de formazan púrpuras. Tras la adición de la solución de solubilización (20% SDS en 0,02 M HCl) las placas se incubaron durante toda la noche a 37°C, 5% CO₂. Tras mezclar cuidadosamente, las placas se midieron en Victor 2 (espectrofotómetro multipocillos de barrido, Wallac) a 550 nm.

Un descenso en el número de células vivas resulta en un descenso en la actividad metabólica total en la muestra. El descenso correlaciona directamente con el grado de color púrpura resultante de la solubilización de los cristales formazan de color púrpura.

Materiales:

1000 células HCT116 en 60 ul por pocillo de placas de 384 pocillos (Greiner)

Medio: RPMI 1640, 2,5 % FCS, glutamina, pen/ strep.

Incubar 1 día a 37°C

Inducción:

La dilución de un compuesto en DMSO: 3 ul 10 mM + 27 ul DMSO, diluido 1:3

Añadir 2 ul de la fila de dilución del compuesto a 95 ul del medio

Añadir 10 ul de la dilución del compuesto a 60 ul del

medio en la placa a ensayar resulta en 0,3 % DMSO por pocillo

Incubar 120 h (5 días) a 37°C, 5% CO₂

Análisis:

5 Añadir 7 ul MTT (5mg 7ml/pocillo), incubar 4 h a 37°C
 Añadir 30 ul de tampón de lisis (20% SDS, 0,04 N HCl)
por pocillo

Incubar durante toda la noche a 37°C

Medición:

10 Victor 2 (espectrofotómetro de multipocillos de barrido, Wallac), a 550 nm

La determinación de CI50 se realizó usando un ajustamiento XL.

Resultados:

Ejemplos	CI50 HCT116 [nM]
1, 2, 3, 5, 8, 9, 14, 24, 25, 31, 34, 36, 39	< 20
11, 12, 37	20-40
4, 6, 7, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ,21, 22, 23, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 35	> 40

15 Los compuestos de acuerdo con esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos re-
20 cubiertos, gráneas, cápsulas de gelatina duras y blandas,

soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, también efectuarse rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

5 Las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas pueden obtenerse por procesamiento de los compuestos de acuerdo con esta invención con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus
(10 sales y similares se pueden usar, por ejemplo, tal como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, gráneas y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y
15 similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa se puede dar el caso de que no se requieran vehículos, no obstante, normalmente requeridos en el caso de cápsulas de gelatina blandas. Los vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, po-
(20 lioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden, además, con-
25 tener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstos también

pueden también contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Las composiciones farmacéuticas preferidas comprenden lo siguiente:

5 **a) Formulación de Comprimidos (Granulación Húmeda):**

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
1.	Compuesto de fórmula (I) ó (Ic)	5	25	100	500
2.	Lactosa Anhidra DTG	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

Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
- 10 3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante 3 minutos; comprimir en una prensa apropiada.

b) Formulación de cápsula:

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
1.	Compuesto de fórmula (I) o (Ic)	5	25	100	500
2.	Lactosa Hidratada	159	123	148	---
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

Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador apropiado durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 5 minutos.
3. Rellenar la cápsula apropiada.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) ó (Ic) ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, tal como un procedimiento para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula (I) ó (Ic) y/o sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) ó (Ic) así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades. Basándose en la inhibición de su vía de señalización HER y su actividad anti-proliferativa, dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer en humanos o animales y para la producción de los correspondientes medicamentos. La dosis depende de varios factores tales como el modo de administración, la especie, edad y/o el estado de salud individual.

Los siguientes ejemplos y referencia se proporcionan para ayudar al entendimiento de la presente invención, el verdadero alcance de la cual se lista en las reivindicacio-

nes. Se cree que las modificaciones se pueden hacer en los procedimientos listados sin departir del espíritu de la invención.

Ejemplos

5 **Procedimientos Experimentales:**

A: Materiales de Partida

Preparación de 1-[4-(4-Nitro-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol

(Una solución de p-nitrofenilbutanol (5g, 25,61 mmol)
10 en acetato de etilo (200 ml) se trata con cloruro de metanosulfonilo (3,52 g, 30,73 mmol) a 0°C. La suspensión resultante se agita durante 30 min a esta temperatura y durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad.
15 El residuo aceitoso resultante cristaliza en enfriamiento proporcionando 7,62 g de un sólido de color amarillo.

(A una suspensión del mesilato (6,53 g, 23,9 mmol) en 2-metil-2-butanol (100 ml), se añaden 1H-1,2,3-triazol
20 (2,46 g, 35,6 mmol), KI (0,392g, 23,6 mmol) y NaOH (1,44 g, 36 mmol) y la mezcla se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente la mezcla se recoge en tolueno (150 ml) y se lava con agua. La fase de tolueno se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en
25 acetato de etilo/éter isopropílico (2/1, 15 ml) seguido de la adición de ácido metanosulfónico (0,3 g). Tras agitar durante 1h a temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtra, se lava con acetato de etilo/éter isobutílico

(1:1) y se seca proporcionando 1-[4-(4-nitro-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol metanosulfonato tal como un sólido de color amarillo que se puede usar sin necesidad de purificación. Rendimiento 3,5 g (55,5 %)

5 MS: M= 246,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,73 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 4,60 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,54 (br, 1H)

10 Preparación de 4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenilamina

El 1-[4-(4-nitro-fenil)-butil]-1H-[1,2,3]triazol (2,89 g, 11,74 mmol) se hidrogena en una mezcla de metanol/THF (1:1, 50 ml) en presencia de paladio en carbón (10 %, 0,5 g) durante 5 h. Tras la filtración, se eliminaron los disolventes al vacío proporcionando 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenilamina en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento 2,03 g (80 %)

MS: M= 217,3 (API+)

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,62 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,63 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,38 (t, J= 7,0 Hz, 2 H), 7,15 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

Preparación de 1-(3-Cloro-propoxi)-4-nitro-benceno

25 4-Nitrofenol (69,56 g, 0,5 mol), carbonato potásico (138,21 g, 1 mol) y 1-bromo-3-cloro propano (236,16 g, 1,5 mol) se sometieron a reflujo en metil etil cetona (800 ml) durante 24 h. Tras la filtración los disolventes se elimi-

naron, el residuo se disolvió en acetato de etilo (1000 ml) y se lavó con NaOH (1M, 150 ml) y agua (2 x 200 ml). El secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporciona 1-(3-cloro-propoxi)-4-nitro-benceno tal como un líquido de color amarillo. Rendimiento 79 g (73 %).

^1H -RMN (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): 2,23 (m, 2 H), 3,82 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)

Preparación de 1-[3-(4-Nitro-fenoxi)-propil]-1H-[1,2,3]triazol

El 1-(3-cloro-propoxi)-4-nitro-benceno (7 g, 32,5 mmol) se disuelve en 2-metil-2-butanol (35 ml) seguido de la adición de 1H-1,2,3-triazol (3,43 g, 48,7 mmol), yoduro potásico (0,54 g, 3,25 mmol) e hidróxido sódico (1,95 g, 48,7 mmol). La mezcla se agita durante 20 h a 120°C , se evapora a sequedad y se suspende en tolueno. Se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporciona un producto bruto, que se lava con éter proporcionando el 1-[3-(4-nitro-fenoxi)-propil]-1H-[1,2,3]triazol en forma de sólido incoloro. Rendimiento 6 g (75 %)

MS: $M = 249,3$ (API+)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,48 (m, 2H), 4,07 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,64 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H)

Preparación de 4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenilamina

El 1-[3-(4-nitro-fenoxi)-propil]-1H-[1,2,3]triazol

(2,87 g, 11,6 mmol) se disuelve en THF (40 ml) y se hidrogena durante 2,5 h en presencia de paladio en carbón (10 %, 500 mg). Tras la filtración y la concentración al vacío, la 4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenilamina se puede aislar como un aceite naranja que precipita con dietil éter.

Rendimiento 2,48 g (98 %)

MS: M= 219,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, [D₆]-DMSO): 2,20 (m, 2H), 3,80 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 4,52 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 4,67 (br, 2H, NH₂), 6,50 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 6,64 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

Preparación de 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de 3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (5,0 g, 23,2 mmol) y NaHCO₃ (7,80 g, 92,9 mmol) en THF (90 ml) se le añadió 3-bromo-2-oxo-propionato de etilo (5,53 g, 25,6 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h cuando se añadió otra porción de 3-bromo-2-oxo-propionato de etilo (5,53 g, 25,6 mmol) y se continuó agitando durante 5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se suspendió en THF (20 ml). A 0°C se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (16,3 g, 77,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purifi-

có por cromatografía flash en columna (Acetato de etilo/heptano 4:1) proporcionando 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de sólido incoloro. Rendimiento 5,84 g (81 %)

5 MS: M= 312,2 (API+)

^1H -RMN (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): 1,31 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 4,31 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 16,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 16,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H)

10 **Preparación del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico**

El 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo (1,64 g, 5,2 mmol) se disuelve en THF (20 ml), se trata con NaOH acuoso (1N, 10,5 ml, 10,5 mmol) y se agita durante 1 h a temperatura de reflujo. Tras añadir agua fría y acidificar la mezcla con HCl acuoso (3N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), el extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío proporcionando el ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico en forma de sólido incoloro. Rendimiento 1,36 g (92 %)

^1H -RMN (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): 7,37 (d, J= 16,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 16,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,98 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,80 (s, 1H)

25 **Preparación de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol**

Una mezcla de 5,00 g de (3,80 ml, 26,3 mmol) 4-trifluorometoxi-benzaldehído, 3,10 g (30,0 mmol) ácido ma-

lónico, 0,26 g (3,0 mmol) piperidina y 15,0 ml de piridina se conservó a temperatura de reflujo hasta que el desarrollo de dióxido de carbono cesó (3 h). Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se puso en 50 g de hielo y 15 ml de HCl 6N. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 5,20 g (85%) del ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico.

^1H -RMN (400MHz, D_6 -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 oxalilo en 5,0 ml de tetrahidrofurano a 0°C en 10 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y 2 h a temperatura ambiente después. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min. a 75 ml de una solución acuosa de amoníaco al 25%. Tras agitar durante 30 min. se recogió la amida precipitada, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. 4,48 g (92%) de 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida.

MS: M= 232,2 (API+)

^1H -RMN (400MHz, D_6 -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), 7,58 (br, 1H, NH), 7,70 (d, 2H, 2'-/6'-H).

4,28 g (18,5 mmol) de 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida, 2,80 g (22,2 mmol) de dicloro acetona y 30,0 ml

de tolueno se conservaron a temperatura de reflujo durante 16 h con eliminación continua del agua usando un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 20:1). Todas las fracciones que contienen el producto se concentraron a un volumen de 10 ml y el material cristalizado aislado por 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, D_6 -DMSO): δ = 4,71 (s, 2H, CH_2Cl), 7,21 (d, 1H, =CH), 7,40 (d, 2H, Ar-H), 7,58 (d, 1H, =CH), 7,87 (d, 2H, Ar-H), 8,19 (s, 1H, oxazol).

15 **Preparación de 4-clorometil-2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol**

Una mezcla de 10,0 g (7,68 ml, 58,1 mmol) de 4-difluorometoxi-benzaldehído, 6,65 g (63,9 mmol) de ácido malónico, 0,21 g (2,50 mmol) de piperidina y 50 ml de piridina se conservó a temperatura de reflujo hasta que el desarrollo de dióxido de carbono cesó (3 h). Tras enfriar a temperatura ambiente la temperatura de reacción se puso en 200 g de hielo y 100 ml de HCl 6N. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 8,8 g (71%) de 25 ácido 3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrílico.

^1H -RMN (400MHz, D_6 -DMSO): δ = 6,51 (d, 1H, 2-H), 7,21 (d, 2H, 3'-/5'-H), 7,32 (t, 1H, OCHF_2), 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 añadió gota a gota una solución de 5,14 ml (60,9 mmol) de cloruro de oxalilo en 10 ml de tetrahidrofurano a 0°C en 10 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y 2 h a temperatura ambiente después. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min. a 150 ml de una solución de amoníaco acuosa al 25%. El aceite separado se recogió y agitó durante 30 min. 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, D₆-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).

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 conservaron a temperatura de reflujo durante 22 h con eliminación continua de agua usando un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se agitó con dietil éter, la precipitación (algunos restos del material de partida) se succionó 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 (API+)

^1H -RMN (400MHz, D_6 -DMSO): δ = 4,70 (s, 2H, CH_2Cl , 7,14 (d, 1H, =CH), 7,22 (d, 2H, Ar-H), 7,31 (t, 1H, OCHF_2), 7,54 (d, 1H, =CH), 7,80 (d, 2H, Ar-H), 8,17 (s, 1H, oxazol).

5 **Preparación de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-clorometil-oxazol**

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 44,5 ml
(350 mmol) de cloruro de oxalilo gota a gota a 0°C en 45 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y 2 h a temperatura ambiente después. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min. a 750 ml de una solución acuosa al 25% de amoníaco. Tras agitar
15 durante 30 min. la amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío. Se obtuvieron 49,5 g (99%) de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-acrilamida.

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

^1H -RMN (400MHz, D_6 -DMSO): δ = 6,06 (s, 2H, OCH_2O), 6,45
20 (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).

49,0 g (256 mmol) de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-acrilamida, 44,4 g (350 mmol) de dicloro acetona y 300 ml
25 de tolueno se conservaron a temperatura de reflujo durante 48 h con extracción continua de agua por aplicación de un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se trató con 600 ml de una mezcla

1:1 de agua/isopropanol. Tras la filtración el precipitado se lavó primero con isopropanol, entonces con heptano. Se secó a 40°C al vacío proporcionando 51,2 g (76%) de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-clorometil-oxazol.

5 ¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ= 4,69 (s, 2H, CH₂Cl), 6,07 (s, 2H, OCH₂O), 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), 8,13 (s, 1H, oxazol).

(Preparación de 4-clorometil-2-[2-(2,2-difluoro-
10 benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol

Una mezcla de 10,0 g (53,7 mmol) de 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído, 6,24 g (60,0 mmol) de ácido malónico, 0,46 g (5,40 mmol) de piperidina y 40 ml de piridina se conservaron a temperatura de reflujo hasta que
15 el desarrollo de dióxido de carbono cesó (3 h). Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puso en 100 g de hielo y 30 ml de HCl 6N. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 8,60 g (70%)
(del ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrílico.

20 A una suspensión de 8,00 g (35,1 mmol) del 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 añadió gota a gota 3,86 ml (45,0 mmol) de cloruro de oxalilo a 0°C en 10 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min.
25 y 2 h a temperatura ambiente después. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min. a 34 ml de una solución acuosa al 25% de amoníaco. Tras agitar durante 30 min. la amida precipitada se reco-

gió, 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, D₆-DMSO): δ= 6,59 (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) de dicloro acetona y 50 ml de tolueno se conservaron a temperatura de reflujo durante 48 h con extracción continua de agua aplicando un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se trató con 60 ml de una mezcla 1:1 de agua/isopropanol. Tras la filtración, el precipitado se lavó primero con isopropanol, entonces con heptano. El secado a 40°C al vacío proporcionó el 4-clorometil-2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol.

MS: M= 300,0 (API+).

¹H-RMN (400MHz, D₆-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).

Preparación de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometil-sulfanil-fenil)-vinil]-oxazol

Una mezcla de 5,42 g (26,3 mmol) de 4-trifluorometilsulfanil-benzaldehído, 3,12 g (30,0 mmol) ácido malónico, 0,26 g (3,0 mmol) piperidina y 12,0 ml de piridina se conservó a temperatura de reflujo hasta que el

desarrollo de dióxido de carbono cesó (5 h). La mezcla de reacción se puso en una solución de 50 ml de agua helada y 15 ml de HCl 6N. El precipitado se aisló, se lavó con agua, entonces con *n*-heptano y se secó a 50°C. Rendimiento: 5,9 g (85%) del ácido 3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acrílico.

MS: M= 247,2 (API-)

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

A una suspensión de 5,24 g (21,1 mmol) de ácido 3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acrílico en 30,0 ml de tetrahidrofurano y 0,3 ml de *N,N*-dimetil formamida se le añadió gota a gota una solución de 2,75 ml (32,0 mmol) de cloruro de oxalilo en 5,0 ml de tetrahidrofurano a 0°C en 20 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y después 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío, se diluyó con 200 ml de agua y se enfrió a 0-5°C durante 30 min. La amida precipitada se recogió, se lavó con agua y *n*-heptano y se secó a 40°C al vacío. 4,62 g (86%) de 3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acrilamida.

MS: M= 248,1 (API+)

¹H-RMN (400MHz, D₆-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 (mc, 4H, Ar-H).

4,45 g (18,0 mmol) de 3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-acrilamida, 2,79 g (22,0 mmol) de dicloro acetona y 50,0 ml de tolueno se conservaron a temperatura de reflujo

durante 30 h con extracción continua de agua mediante el uso de un atrapador Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió durante 30 min. en un baño de hielo y la amida precipitada (1,2 g) se eliminó por filtración y se descartó.
5 Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo (5,92 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 1:1). Todas las fracciones que contenían el producto se concentraron a un volumen de 10 ml, se añadió n-heptano y el material cristalizado aislado por filtración, se lavó con heptano frío y se secó. 2,02 g (35%) de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol.

MS: M= 320,1 (API+)

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ= 4,71 (s, 2H, CH₂Cl), 7,30
15 (d, 1H, =CH), 7,59 (d, 1H, =CH), 7,74 (d, 2H, Ar-H), 7,88 (d, 2H, Ar-H), 8,21 (s, 1H, oxazol).

Preparación de 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo

De una forma análoga a la descrita para la síntesis de
20 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo el 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 6%

25 MS: M= 328,0 (API+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,41 (t, 3H), 4,42 (q, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,21 (s, 1H)

Preparación del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la descrita para la síntesis del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico pero usando el correspondiente material de partida se obtuvo el ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 98%

MS: M= 298,1 (API-)

10 **Preparación del ácido 2-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico**

De una manera análoga a la descrita para la síntesis del 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo el 2-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 56%

De una manera análoga a la descrita para la síntesis del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico pero usando el correspondiente material de partida se obtuvo el ácido 2-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 98%

¹H-RMN (300MHz, DMSO): δ= 7,23 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,75 (s, 1H).

Preparación del ácido 2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una manera análoga a la descrita para la síntesis

del ácido 2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo el ácido 2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico en forma de sólido de color blanco. Rendimiento 45%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ= 6,43 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,51-7,65 (m, 3H), 8,29 (s, 1H)

Preparación de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenilamina

Una suspensión de 1-clorometil-4-nitro-benceno (10 g, 58,3 mmol) y yoduro sódico en acetona (150ml) se sometió a reflujo durante 1h. Se añadió agua hasta completar la disolución y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío proporcionando 13,9g (95 %). 1-Yodometil-4-nitro-benceno en forma de cristales de color beige.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 4,48 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,16 (d, 2H)

A una solución de 2-[1,2,3]triazol-1-il-etanol (5,98 g, 52,84 mmol) en THF seco (150 ml) a -50°C se añadió hidruro sódico (1,27 g, 52,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min. seguido de la adición de 1-yodometil-4-nitro-benceno (13,9 g, 52,84 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2h, se añadió agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo).

100%) proporcionando 3,6 g (27 %) de 1-[2-(4-nitro-benciloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol.

1H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,94 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,19 (d, 2H)

1-[2-(4-nitro-benciloxi)-etil]-1H-[1,2,3]triazol (3,6 g, 14,5 mmol) y dióxido de platino (0,4 g) se suspendieron en metanol (30 ml) y THF (30 ml) y se hidrogenó durante 3 h a 42 mbar. Tras la filtración y la concentración se obtuvieron 3 g (95 %) de 4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenilamina en forma de un sólido de color beige.

1H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3,78 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,66 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)

15 Preparación del [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-carbamato de terc-butilo

A una solución de 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenilamina (15 g, 69,35 mmol) en THF (75 ml) a 0°C se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (138,75 ml, 1M en THF) y la mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente. Entonces se añadió gota a gota una solución de di-
t-butil-dicarbonato (13,62 g, 62,4 mmol) en THF (75 ml) y se continuó agitando durante 30 min. Para trabajar se añadió una solución de cloruro amónico saturado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se cristalizó con éter y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo 100%) proporcionando 17,1 g (78 %) del [4-(4-

[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color amarillo pálido.

MS: M = 317,1 (API+)

1H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ= 1,51 (s, 9H), 1,62 (m, 2H),
5 1,91 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 6,57 (br, 1H),
7,05 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (s, 1H)

Preparación de 4-clorometil-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-oxazol

A una suspensión de 5,3 g (23,71 mmol) de ácido 3-
10 (3,4-dicloro-fenil)-acrílico en 30 ml de THF y 0,3 ml de
N,N-dimetil formamida se añadió una solución de 3 ml (34,55
mmol) de cloruro de oxalilo gota a gota a 0°C en 45 min. Se
continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y después 2 h a
temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0-
15 5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min a 20 ml de una
solución de amoníaco acuoso al 25%. Tras agitar durante 30
min se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa
con acetato de etilo dos veces y las fases orgánicas combi-
nadas se secaron sobre sulfato sódico. Tras concentrar al
20 vacío y lavar con éter dietílico se aisló la 3-(3,4-
dicloro-fenil)-acrilamida en forma de un sólido de color
blanco. Rendimiento 3,64 g (71 %)

1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 5,66 (br, 2H), 6,44 (d,
1H), 7,32 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (s, 1H)

25 2,3 g (10,6 mmol) de 3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilamida,
4,73 g (37,2 mmol) de 1,3-dicloro acetona y 15,0 ml de to-
lueno se conservaron a temperatura de reflujo durante 16 h
con eliminación continua del agua mediante uso de un atra-

100
pador Dean-Stark. Tras eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (heptano/acetato de etilo 2:1). Rendimiento: 2,88 g (94%) 4-Clorometil-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-oxazol
5 en forma de un sólido tostado.

MS: M= 288,1 (ESI+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 4,54 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (s, 1H)

Preparación de 4-clorometil-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol
10

A una suspensión de 5,0 g (22,67 mmol) de ácido 3-(3-trifluorometil-fenil)-acrílico en 30 ml de THF y 0,3 ml de N,N-dimetil formamida se añadió una solución de 2,5 ml (29,47 mmol) de cloruro de oxalilo gota a gota a 0°C en 45
15 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y después 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min a 20 ml de una solución acuosa de amoníaco al 25%. Tras agitar durante 30 min se separó la fase orgánica, la fase acuosa
20 se extrajo con acetato de etilo dos veces y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Tras concentrar al vacío se aisló la 3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida en forma de sólido de color blanco. Rendimiento 4,83 g (99 %)

25 ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ= 6,76 (d, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,63-7,74 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 2H)

2,0 g (9,3 mmol) de 3-(3-trifluorometil-fenil)-

acrilamida, 4,13 g (32,5 mmol) de 1,3-dicloro acetona y 20,0 ml de tolueno se conservaron a temperatura de reflujo durante 16 h con extracción continua de agua usando un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (heptanos/acetato de etilo 2:1). Rendimiento: 1,92 g (72%) 4-clorometil-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol en forma de un sólido tostado.

MS: M = 288,1 (ESI+)

1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 4,54 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,50-7,71 (m, 6H)

Preparación de 4-clorometil-2-[2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol

Una mezcla de 4-fluoro-2-trifluorometil-benzaldehído (2 g, 10,2 mmol), ácido malónico (1,2 g, 11,2 mmol), piperidina (0,087 g, 1 mmol) y piridina (7 ml) se conservó a temperatura de reflujo hasta que la formación de dióxido de carbono cesó (3 h). Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puso en 40 g de hielo y 20 ml de HCl 6N. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó proporcionando 1,16 g (49 %) del ácido 3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-acrílico.

MS: 233,0 (ESI-)

1H-RMN (400 MHz, [D₆]DMSO): 6,63 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,11-8,14 (m, 1H), 12,72 (br, 1H)

A una suspensión del ácido 3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-acrílico (1,22 g, 5,2 mmol) en THF (10 ml) y N,N-dimetil formamida (0,2 ml) se añadió gota a

gota una solución de cloruro de oxalilo (0,99 g, 7,80 mmol) a 0°C en 45 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y después 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 5 15 min. a 12 ml de una solución acuosa al 25% de amoníaco. Tras agitar durante 30 min. se recogió la amida precipitada, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío proporcionando 0,53 g (40 %) de 3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-acrilamida.

(10 MS: M= 232,2 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 5,58 (br, 2H), 6,36 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,90 (d, 1H)

3-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-acrilamida (1,0 g, 4,29 mmol), dicloro acetona (2,18 g, 17,15 mmol) y tolueno 15 (10 ml) se conservaron a temperatura de reflujo durante 16 h con extracción continua de agua mediante el uso de un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 2:1) proporcionando 0,93 g (71%) de 4-clorometil-2-[2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol en forma de un sólido 20 tostado.

MS: M= 306,1 (API+)

(1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 4,54 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 25 7,27-7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,66-7,81 (m, 3H)

Preparación de 4-clorometil-2-[2-(3-trifluorometoxifenil)-vinil]-oxazol

Una mezcla de 3-trifluorometoxi-benzaldehído (3 g,

15,78 mmol), ácido malónico (2,13 g, 20,51 mmol), piperidina (0,134 g, 1,58 mmol) y piridina (10 ml) se conservó a temperatura de reflujo hasta que la formación de dióxido de carbono cesó (3 h). Tras enfriar a temperatura ambiente, la
5 mezcla de reacción se puso en 60 g de hielo y 30 ml de HCl 6N. El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó proporcionando 2,21 g (60 %) del ácido 3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrílico.

MS: 231,2 (ESI-)

(
10 ¹H-RMN (400 MHz, [D₆]DMSO): 6,66 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 12,52 (s, 1H)

A una suspensión del ácido 3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrílico (2,21 g, 9,53 mmol) en THF (15 ml) y N,N-
15 dimetil formamida (0,2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (2,42 g, 19,06 mmol) a 0°C en 45 min. Se continuó agitando a 0-5°C durante 30 min. y después 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0-5°C de nuevo y entonces se añadió en 15 min. a 12
(
20 ml de una solución acuosa de amoníaco al 25%. Tras agitar durante 30 min. la amida precipitada se recogió, se lavó con agua y se secó a 40°C al vacío proporcionando 0,99 g (45 %) de 3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida.

¹H-RMN (400MHz, [D₆]DMSO): δ= 5,66 (br, 2H), 5,47 (d, 25 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,62 (d, 1H)

La 3-(3-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida (0,99 g, 4,27 mmol), dicloro acetona (1,90 g, 14,95 mmol) y tolueno

(8 ml) se conservaron a temperatura de reflujo durante 16 h con eliminación continua del agua usando un atrapador Dean-Stark. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 2:1) proporcionando 0,76 g (71%) de 4-clorometil-2-[2-(3-trifluorometoxifenil)-vinil]-oxazol en forma de sólido tostado.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 4,54 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,64 (s, 1H)

10 **Preparación de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol**

Una mezcla de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol (17,6 g, 55 mmol) y ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico (14,93 g, 60 mmol) en 200 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la filtración, el filtrado se lavó tres veces con una solución de hidróxido sódico, entonces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La purificación en sílice, tras la elusión con heptano/acetato de etilo 5:1, proporcionando 5,78 g (31%) de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometano-sulfinil-fenil)-vinil]-oxazol en forma de sólido de color blanco apagado fundiendo a 102-104°C.

¹H-RMN (400MHz, D₆-DMSO): δ= 4,72 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,23 (s, 1H,).

Preparación de 1-But-3-inil-1H-[1,2,3]triazol

El but-3-in-1-ol (49,57 g, 707,2 mmol) y trietilamina

(107,7 mL, 777 mmol, secados sobre KOH) se disolvieron en diclorometano seco (500 mL) bajo una atmósfera de argón y enfriado a 0°C. El cloruro de metanosulfonilo (54,8 mL, 708 mmol), disuelto en 500 mL de diclorometano se añadió en 90 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, entonces se puso en 2,5 L de agua helada. La fase orgánica se separó y se lavó con 2 x 500 mL de agua y 1 x 250 mL de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los volátiles se eliminaron para proporcionar 94,18 g del metanosulfonato (631,2 mmol, 89,2 %) en forma de un líquido amarillo.

Una suspensión de NaOH (37,86 g, 946,5 mmol), yoduro sódico (94,65 g, 631,5 mmol) y 1H-[1,2,3]triazol (61,03 g, 883,6 mmol) en 2-metil-2-butanol (750 mL) se sometió a reflujo durante 1 h bajo una atmósfera inerte. Tras enfriar a temperatura ambiente se añadió el metanosulfonato (94,18 g, 631,2 mmol) en 5 minutos. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío a 45°C.

Se añadieron agua (500 mL) y diclorometano (1 L) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y los volátiles se eliminaron a 30°C. El residuo se destiló a 1 mmHg. Un precedente se recogió a 20-70°C. La fracción principal se destiló a 123-129°C en forma de un líquido incoloro, turbido. Tras la filtración sobre Celite se obtuvo 1-but-3-inil-1H-[1,2,3]triazol en forma de un líquido incoloro (29,77 g, 38,9 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,05 (t, 1H), 2,75 (dt, 2H), 4,5 (t, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,7 (s, 1H)

Preparación de (4-yodo-fenil)-carbamato de terc-butilo

Se disolvió 4-yodoanilina (3,28 g, 15 mmol) en THF anhidro (70 ml), se enfrió a 0°C y se trató con hexametildisilazida de litio (1M en THF, 30ml, 30 mmol). Tras atemperar a temperatura ambiente se añadió gota a gota di-terc-butil dicarbonato (3,27 g, 15 mmol) en THF anhidro (30 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se trató mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl , la fase orgánica se separó y se lavó con agua. Tras concentrar el producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna (acetato de etilo/heptano 4:1) proporcionando el (4-yodo-fenil)-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido tostado (3,37 g, 70%; ~10% contaminación con éster di-terc-butílico)

MS: M = 318,0 (ESI-)

^1H -RMN (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): 1,47 (s, 9H), 7,29 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,46 (s, br, NH)

Preparación de [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-carbamato de terc-butilo

Una solución de 1-but-3-inil-1H-[1,2,3]triazol (0,76 g, 6,3 mmol) en THF anhidro (50 ml) se trató con 9-BBN (0,5 M en THF, 27,6 ml, 13,8 mmol) a 0°C y se agitó durante 2 h. Esta mezcla se añadió a una solución de (4-yodo-fenil)-carbamato de terc-butilo (2 g, 6,3 mmol), $[\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2]\text{Cl}_2$ (0,51 g, 0,63 mmol) y carbonato potásico acuoso (3M, 6,3 ml, 18,8 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (50 ml) y se agitó

durante 2h a 70°C. Tras enfriar a temperatura ambiente se añadió acetato de etilo (100 ml) y la solución se extrajo con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo/heptano 3:1) y se lavó con éter dietílico para proporcionar el [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color beige (0,65 g, 33 %).

MS: M= 315,0 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 9H), 2,71 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,34 (s, NH)

B. Productos

Ejemplo 1:

15 Preparación de [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

(La 4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenilamina (0,304 g, 1 mmol) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) seguido de la adición de hidruro sódico (0,024 g, 1 mmol). Tras agitar durante 15 min a temperatura ambiente se añadió 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol (0,324 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 16h a 80°C. Se añadió acetato de etilo (25 ml), la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Tras la cromatografía en columna flash (acetato de etilo/hexanos 1:1 -> 2:1) se puede aislar la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-{2-[2-(4-

trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 1 en forma de sólido de color amarillo. Rendimiento 0,14 g (29 %); p.f. 103-105°C

MS: M= 484,3 (API+)

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,59 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,09 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,2, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,68 (s, 1H)

10 Ejemplo 2:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

De una forma análoga a la del ejemplo 1 se puede preparar la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 2 a partir de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol. Rendimiento 32%; p.f. 113-115 °C

MS: M= 468,3 (API+)

(^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,52 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 20 2,47 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,03 (br, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,30 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 6,54 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,91 (m, 3H), 7,41-7,58m, 7H), 7,61 (s, 1H)

Ejemplo 3:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 25

A una solución de [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 2 (0,03 g, 0,06 mmol) en acetonitrilo (2 ml)

se añadieron formaldehído (36%, 0,1 ml) y cianoborohidru-
sódico (0,012 g, 0,019 mmol). Tras agitar a temperatura am-
biente durante 10 min el pH se ajusta a 2 mediante adición
de ácido clorhídrico concentrado y se continúa agitando du-
5 rante 2 h. Los disolventes se evaporan, el producto bruto
se suspende en agua (10 ml) y el pH se ajustó y el pH se
ajustó a 9 con amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo con
acetato de etilo (3 x 25 ml), la fase orgánica se lavó con
salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Tras concentrar al
10 vacío el residuo aceitoso precipitó con heptanos para pro-
porcionar la metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-
{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
amina 3 en forma de un sólido de color amarillo pálido.
Rendimiento 31 mg (100 %); p.f. 112-114°C

15 MS: M= 482,3 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
2,56 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 4,38 (t, J= 7,2 Hz,
2H), 4,43 (s, 2H), 6,72 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,00 (m, 3H),
(7,38 (s, 1H), 7,47-7,65 (m, 8H), 7,68 (s, 1H)

20 Ejemplo 4:

{2-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De forma análoga a la del ejemplo 1 se puede preparar
la {2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
25 [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina 4 a partir de
4-clorometil-2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol;
p.f. 101-102°C

MS: M= 466,1 (ESI+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,60 (m, 2H), 1,92 (m, 2H),
2,55 (t, J= 7,1 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,37 (t, J= 7,1 Hz,
2H), 6,54 (t, J= 73,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H),
6,85 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13
s (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 5:

{2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina

De una forma análoga a la del ejemplo 1 se puede pre-
10 parar la {2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina 5 a partir del 4-clorometil-2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-oxazol; p.f. 120-122°C

MS: M= 434,0 (ESI+)

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,61 (m, 2H), 1,92 (m, 2H),
2,55 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 4,11 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,37
(t, J= 7,1 Hz, 2H), 6,61 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J=
16,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,34-7,51 (m, 7H),
(7,68 (s, 1H)

20 Ejemplo 6:

[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina

De una forma análoga a la del ejemplo 1 se puede pre-
parar la [2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-
25 ilmetil]-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina 6 a partir de 2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-clorometil-oxazol; p.f. 130-131°C

MS: M= 444,3 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,60 (m, 2H), 1,92 (m, 2H),
2,54 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,08 (br, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,37
(t, J= 7,2 Hz, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,61 (d, J= 8,4 Hz, 2H),
6,73 (d, J= 16,3Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,95-7,04
5 (m, 4H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 7:

{2-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-
oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-
amina

10 De una forma análoga a la del ejemplo 1 se puede pre-
parar la {2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-
oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-
amina 7 a partir de 4-clorometil-2-[2-(2,2-difluoro-
benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol; p.f. 102-104°C

15 MS: M= 479,8 (ESI+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
2,55 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,09 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,38
(t, J= 7,2 Hz, 2H), 6,61 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J=
(16,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J= 8,3 Hz,
20 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,42-7,51 (dd, 3H), 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 8:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(4-
trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
amina

25 De una forma análoga a la del ejemplo 1 se puede pre-
parar la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(4-
trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
amina 8 a partir del 4-clorometil-2-[2-(4-

trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol; p.f. 76-78°C

MS: M= 500,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,61 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
2,55 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,17 (br, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,38
5 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 6,61 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,98 (m,
3H), 7,47-7,68 (m, 8H)

Ejemplo 9:

[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-(4-
trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

10 De una forma análoga a la del ejemplo 1 se puede pre-
parar la [4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-
(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 9 a
partir del 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-
vinil]-oxazol; p.f. 134-136°C

15 MS: M= 470,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,36 (m, 2H), 3,87 (t, J= 5,7
Hz, 2H), 3,97 (br, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,61 (t, J= 6,9 Hz,
2H), 6,65 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 6,98
(d, J= 16,4 Hz, 1H), 7,50-7,69 (m, 8H)

20 Ejemplo 10:

Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-
(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

De una manera análoga a la del ejemplo 3 se puede pre-
parar la metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-
25 {2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-
amina 10 a partir de [4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-
fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
ilmetil}-amina 9; p.f., 137-138°C

MS: M= 484,3 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,39 (m, 2H), 3,00 (s, 3H),
3,91 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,64 (t, J= 6,8 Hz,
2H), 6,78-6,84 (m, 4H), 7,01 (d, J= 16,4 Hz, 1H), 7,28 (s,
5 1H), 7,49-7,71 (m, 7H)

Ejemplo 11:

[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del áci-
do 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico

10 El ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-
4-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol), N-etil-N'-(3-dimetil-
aminopropil)carbodiimida hidrocioruro (101 mg, 0,53 mmol),
1-Hidroxibenzotriazol hidrato (73 mg, 0,53 mmol) y trieti-
lamina (71 mg, 0,71 mmol) se suspendieron en diclorometano
15 (5 ml). Tras agitación a temperatura ambiente durante 15
min se añadió 4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenilamina
(84 mg, 0,39 mmol) y se continuó agitando durante 20 h. Se
añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se lavó con HCl
acuoso (1N, 10 ml), NaHCO₃ saturado (10 ml), se secó sobre
(sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto bruto
se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de
etilo/heptano 9:1) proporcionando la [4-(4-[1,2,3]triazol-
1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-
fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 11 en forma de un sólido
25 incoloro. Rendimiento 109 mg (64 %); p.f. 183-185°C

MS: M= 482,3 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,65 (m, 2H), 1,95 (m, 2H),
2,65 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,01

(d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 8H), 8,27 (s, 1H), 8,68 (s, 1H)

Ejemplo 12:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
5 del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

La [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico (40 mg, 0,083 mmol) se disuelve en acetona (0,6
10 ml), se trata con KOH (17 mg, 0,3 mmol) y yodometano (17,7
mg, 0,12 mmol) y se calienta a reflujo durante 5 min. Tras
enfriar la mezcla se concentra, se recoge en agua (10 ml) y
se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgáni-
cas se secaron sobre sulfato sódico, se concentró al vacío
15 y se purificó por cromatografía en columna flash (acetato
de etilo/heptano 9:1) proporcionando la metil-[4-(4-
[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-
trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 12 en
forma de sólido incoloro. Rendimiento 30 mg (73 %); p.f.
20 127-129 °C

MS: M= 496,3 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,67 (m, 2H), 1,98 (m, 2H),
2,70 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 4,42 (t, J= 6,9 Hz,
2H), 6,69 (br, 1H), 6,90 (d, J= 16,4 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m,
25 4H), 7,45-7,63 (m, 6H), 7,71 (s, 1H)

Ejemplo 13:

[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 3 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-il-metil]-metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

13 en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento 93%

MS: M= 458,4 (API+)

¹H-RMN(400MHz, CDCl₃): δ= 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 4,38 (t, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,71-6,75 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,96-7,03 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 14:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina

De forma análoga a la del ejemplo 3 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina 14 en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento 92%

MS: M = 514,3 (API+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 4,38 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,94-7,02 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,44-7,55 (m, 4H), 7,65-7,68 (m, 3H)

Ejemplo 15:

{2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 3 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvieron la {2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina 15 en
5 forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 78%

MS: M= 448,3 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ = 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
2,56 (t, 2H), 3,02 (s, 3H), 4,38 (t, 2H), 4,42 (s, 2H),
6,72 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,34-7,44 (m,
10 6H), 7,48 (s, 1H), 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 16:

[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina 16 en
15 forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 8%

MS: M= 486,3 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ = 2,36 (m, 2H), 3,87 (t, 2H),
3,95 (br, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 6,64 (d, 2H),
6,77 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,46-7,55
20 (m, 4H), 7,69 (s, 1H)

Ejemplo 17:

[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-
25 amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pe-

ro usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 17 en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 Rendimiento 24%

MS: M= 502,3 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ = 2,36 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,96 (br, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,47-7,56 (m, 5H), 7,65-7,69 (m, 3H)

Ejemplo 18:

{2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la {2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amina 18 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 16%

MS: M= 436,3 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ = 2,36 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,96 (br, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

Ejemplo 19:

[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 11

pero usando los materiales de partida correspondientes se obtuvo la [4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 19 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 13%

MS: M= 484,2 (API+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 2,42 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,56-7,71 (m, 9H), 8,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H)

10 Ejemplo 20:

[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De forma análoga a la del ejemplo 11 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 20 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 99%

MS: M= 500,2 (API+)

20 ¹H-RMN(400MHz, [D₆]-DMSO): δ= 2,28 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,67-7,74 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,06 (s, 1H)

Ejemplo 21:

25 [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la del ejemplo 11 pero usando

los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 21 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 57%

5 MS: M= 498,2 (API+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,65 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)

10 Ejemplo 22:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 12 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 22 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 55%

20 MS: M= 512,5 (API+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,67 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,46 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 6,66 (br, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,14-7,22 (m, 6H), 7,43 (d, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,71 (s, 1H)

25 Ejemplo 23:

Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 12 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 23 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 45%

MS: M= 514,4 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ = 2,45 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,63 (br, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,58, (s, 1H), 7,72 (s, 1H)

Ejemplo 24:

{2-[2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la {2-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina 24 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 6%

MS: M= 484,3 (ESI-)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ = 1,61 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 4,10 (br, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,61 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43-7,68 (m, 6H)

Ejemplo 25:

{2-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la {2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina 25 en forma
5 de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 13%;
p.f. 76,8-78,8°C

MS: M= 468,3 (API +)

1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,59 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
2,55 (t, 2H), 4,08 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,38 (t, 2H),
10 6,61 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,33-7,52 (m,
5H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

Ejemplo 26:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina

15 De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina 26 en
forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento
20 19%

MS: M= 468,4 (API +)

1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,59 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
2,55 (t, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 5,61 (d, 2H),
6,95-6,99 (m, 3H), 7,48-7,60 (m, 5H), 7,69 (d, 2H), 7,75
25 (s, 1H)

Ejemplo 27:

(2-[2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la {2-[2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-
 5 amina 27 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 21%; p.f. 109-111°C

MS: M= 486,3 (API +)

1H-RMN(400MHz, CDCl3): δ= 1,61 (m, 2H), 1,90 (m, 2H),
 2,55 (t, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,61 (d, 2H),
 10 6,84 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,41 (d, 1H),
 7,51 (d, 2H), 7,68-7,78 (m, 3H)

Ejemplo 28:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina

15 De una forma análoga a la del ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-{2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina 28 en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento 19%; p.f. 91-93°C

20 MS: M= 484,4 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl3): δ= 1,61 (m, 2H), 1,93 (m, 2H),
 2,55 (t, 2H), 4,10 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,38 (t, 2H),
 6,61 (d, 2H), 6,90-6,98 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (s, 1H),
 7,39-7,52 (m, 5H), 7,68 (s, 1H)

25 Ejemplo 29:

[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la del ejemplo 11 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 29 como sólido amarillo pálido. Rendimiento 10%

MS: M= 493,06 (ESI)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ= 1,68 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 30:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 12 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 30 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 61%

MS: M= 507,2 (ESI)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ= 1,68 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,47 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 6,30-7,75 (m, 12H).

Ejemplo 31:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una manera análoga a la que se describe en el ejemplo 11 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la -[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 31 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 3%

MS: M= 479,2 (ESI)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ= 1,72(m, 2H), 1,99(m, 2H), 2,69(t, 2H), 4,42(t, 2H), 6,3-8,8 ppm (m,13H).

10 Ejemplo 32:

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 12 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-carboxílico 32 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 42%

20 MS: M= 493,3 (ESI)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 1,68 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,46 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 6,3-8,8 ppm (aromático, vinilo,13H).

Ejemplo 33:

25 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)fenil]-(2-[(E)-2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina

A una solución enfriada en hielo del [4-(4-

125

[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenil]-carbamato de terc-butilo (188 mg, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (16,5 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Tras la adición de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol (200 mg, 0,6 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, entonces se mezcló con 40 ml de una solución de cloruro amónico, se extrajo enérgicamente con acetato de etilo y el extracto se secó y se evaporó. La cromatografía en columna flash (acetato de etilo/heptano 2:1) proporcionó 105 mg (29%) del [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenil]-(2-[(E)-2-(-4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo en forma de un residuo aceitoso.

MS: M= 616,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,44 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

Una solución de [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenil]-(2-[(E)-2-(-4-trifluoro-metanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se neutralizó con carbonato sódico y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. La cristalización a partir de éter proporcionó 82 mg (98%) de [4-

(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)fenil]-{2-[(E)-2-(-4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina 33 en forma de sólido de color blanco apagado a un punto de fusión de 121-124°C.

5 MS: M= 516,1 (API+)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,81 (d, 2H)

10 Ejemplo 34:

{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 33 pero usando los correspondientes materiales de partida se
15 obtuvo el {2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 66%

(MS: M= 536,3 (API+)

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,44 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,69 (s, 1H)

De una manera análoga al ejemplo 33 pero usando los
25 correspondientes materiales de partida se obtuvo la {2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina 34 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 98%

MS: M= 436,3 (API+)

1H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 4,09 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,61 (d, 2H), 6,84-6,98 (m, 5H), 7,48-7,57 (m, 4H),
5 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 35:

{2-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina

(De una manera análoga tal como se describe en el ejemplo 33 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo el {2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 82%

15 MS: M= 552,3 (API+)

(1H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,44 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,07-7,22 (m, 6H), 7,46-7,54 (m, 4H),
7,69 (s, 1H)

(20 De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 33 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la {2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina 35 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento
25 77%

MS: M= 452,3 (API+)

1H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ= δ= 1,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 4,09 (br, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,37 (t,

2H), 6,97 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,68 (s, 1H)

Ejemplo 36:

[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 36 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 15%

MS: M= 486,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 3,80 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,24 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,68 (s, 2H)

Ejemplo 37:

[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pero usando los correspondientes materiales de partida se obtuvo la [4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 37 en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento 12%

Rendimiento: 12%

MS: M= 357,2 (API+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 3,80 (t, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,24 (d, 2H), 6,98 (d,

1H), 7,08 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,60-7,66 (m, 4H), 7,69 (s, 2H)

Ejemplo 38:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina

Una solución del [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-carbamato de terc-butilo (0,157 g, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (4 ml) se trató con hidruro sódico (0,014 g, 0,5 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de 4-clorometil-2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol (0,168 g, 0,5 mmol) y agitando durante 12 h la reacción se trató mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (8 ml). La extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml), lavado con agua, secado sobre sulfato sódico y concentración al vacío proporciona el [4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometano-sulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-carbamato de terc-butilo bruto (0,28 g) que se usó en el próximo paso sin necesidad de ninguna purificación.

El carbamato bruto se agitó en una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1, 28 ml) durante 2h. Se añadió agua (50 ml) y la solución se neutralizó mediante adición cuidadosa de carbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. La purificación se obtuvo por cromatografía en columna flash (acetato de etilo/heptano 4:1) y lavado con metanol proporcionando la

[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-{2-[2-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-amina 38 (25 mg, 10 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 MS: M= 514,0 (ESI+)

Lista de Referencias

Ansel, H., et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª ed., (1995) pág. 196 y 1456-1457

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

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

EP 1 270 571

Larsen, et al., Ann. Reports in Med. Chem. Capítulo 13 (1989)

15 Ranson, M., y Sliwowski, M.X., Oncology 63 (2002) 17-24

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

(
WO 01/77107

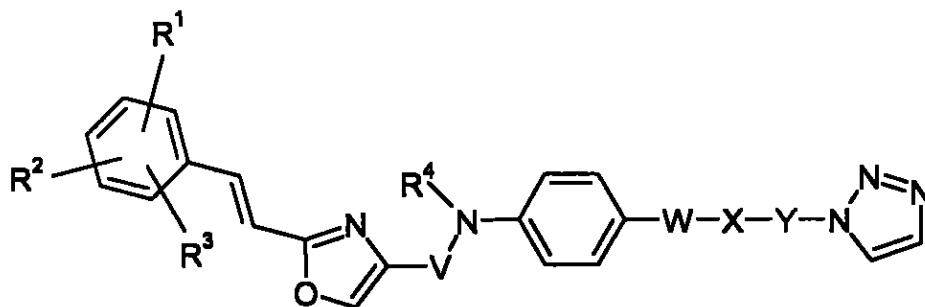
20 WO 98/03505

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

Yarden, Y., y Ullrich, A., Annu. Rev. Biochem. 57 (1988) 443-478

Reivindicaciones de la Patente

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I),

en donde

- 5 R¹ es halógeno;
 -O-alquilo;
 -S-alquilo; -S(O)-alquilo; -S(O)₂-
 alquilo
 -N-alquilo; o
10 alquilo, todos los grupos alquilo es-
 tando sustituidos opcionalmente una o
 varias veces con halógeno; y
(R² es hidrógeno; o
 halógeno; o
15 R¹ y R² juntamente 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 juntamente con los átomos de
20 carbono a los que están unidos forman
 un anillo heterocíclico de 5 a 6 miem-
 bros,

R^3 es hidrógeno; o
 halógeno;
 R^4 es hidrógeno; o
 alquilo;
 5 V es $-CH_2-$; o
 $-C(O)-$;
 W es $-CH_2-$; o
 un enlace directo;
 X es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$
 10 , $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2NH-$,
 $CH=CH-$, o $-CH_2-$;
 Y es $-(CH_2)_n-$; y
 n es 1, 2 ó 3; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
 donde

R^1 es halógeno;
 $-O-$ alquilo;
 $-S-$ alquilo; o
 20 alquilo, todos los grupos alquilo es-
 tando sustituidos opcionalmente una o
 varias veces con halógeno; y y
 R^2, R^3 son ambos hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno; o
 25 metilo;
 V es $-CH_2-$; y
 $-W-X-Y-$ es $-(CH_2)_4-$; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Tales compuestos son por ejemplo:

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

([2-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil]-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

10 [2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil]-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

15 Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

([2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

20 [4-(4-[1,2,3]Triazol-2-il-butil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

25 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-(2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es halógeno;

-O-alquilo; o
alquilo, todos los grupos alquilo es-
tando sustituidos opcionalmente una o
varias veces con halógeno; y

5 R^2 es halógeno;
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno; o
 metilo;

(V es $-CH_2-$; y
10 $-W-X-Y-$ es $-(CH_2)_4-$; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos de acuerdo con reivindicación 4

{2-[2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-
4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

15 {2-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil}-[4-
(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

{2-[2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-
4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

({2-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-
20 ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina;

{2-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-oxazol-4-
ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amina.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde

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

halógeno;
R⁴ es hidrógeno; o
metilo;
V es -CH₂-; y
5 -W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Los compuestos de acuerdo con reivindicación 6
[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina;
10 {2-[2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-
oxazol-4-ilmetil}-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-
amina;
[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-oxazol-4-ilmetil]-
metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butyl)-fenil]-amina.

15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde
R¹ es halógeno;
-O-alquilo;
-S-alquilo; o
20 alquilo, todos los grupos alquilo es-
tando sustituidos opcionalmente una o
varias veces con halógeno; y
R², R³ son ambos hidrógeno; y
R⁴ es hidrógeno; o
25 metilo;
V es -C(O)-; y
-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8
[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido
do 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;
- 5 Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;
- [4-(4- [1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
10 carboxílico;
- Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;
- [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del áci-
15 do 2-[(E)-2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;
- Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida
del ácido 2-[(E)-2-(4-difluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-
4-carboxílico.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde
- R¹ es halógeno;
-O-alquilo; o
alquilo, todos los grupos alquilo es-
25 tando sustituidos opcionalmente una o
varias veces con halógeno; y
- R² es halógeno;
R³ es hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno; o
metilo;

V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

5 sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

R³ es hidrógeno; o
halógeno;

R⁴ es hidrógeno; o
metilo;

15 V es -C(O)-; y

-W-X-Y- es -(CH₂)₄-; y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 11

(
20 Metil-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[(E)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butil)-fenil]-amida del ácido 2-[(E)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-vinil]-oxazol-4-carboxílico.

25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es halógeno;
-O-alquilo;

-S-alquilo; -S(O)-alquilo; -S(O)₂-
alquilo
-N-alquilo; o
alquilo, todos los grupos alquilo es-
5 tando opcionalmente sustituidos una o
varias veces sustituidas con halógeno;
y
R² es hidrógeno; o
halógeno; y
10 R³ es hidrógeno;
R⁴ es hidrógeno; o
metilo; y
V es -CH₂-; o
-C(O)-; y
15 -W-X-Y- es -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-
(CH₂)₃-; -S(O)₂-(CH₂)₃-; -S(O)-(CH₂)₃-; -
S(O)₂-NH-(CH₂)₂-; -NH-C(O)-(CH₂)₂-; -
C(O)-NH-(CH₂)₂-; -CH₂-NH-(CH₂)₂-; -
(CH=CH-(CH₂)₂- ó -CH₂-CH=CH-CH₂-; y

20 sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 13
[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-
trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-
25 (4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-
trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;
[4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-(2-[2-(4-

trifluorometilsulfanil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-
amina;

{ 2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-[4-(3-
[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amina;

5 [4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

{ 4-(3-[1,2,3]Triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida del
ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
10 carboxílico;

Metil-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida
del ácido 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-
carboxílico;

15 [4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-but-1-enil)-fenil]-{2-[2-(4-
trifluorometanesulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-
amina.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde

{ R¹ y R² juntamente con los átomos de carbono a los que
20 están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miem-
bros; y

R³ es hidrógeno; o
halógeno;

25 R⁴ es hidrógeno; o
metilo;

V es -CH₂-; o
-C(O)-; y

-W-X-Y- es -O-(CH₂)₃-; -C(O)-(CH₂)₃-; -S-(CH₂)₃-; -

$S(O)_2-(CH_2)_3-$; $-S(O)-(CH_2)_3-$; $-S(O)_2-NH-$
 $(CH_2)_2-$; $-NH-C(O)-(CH_2)_2-$; $-C(O)-NH-$
 $(CH_2)_2-$; $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$; $-CH=CH-(CH_2)_2-$ ó
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$; y

5 sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 15

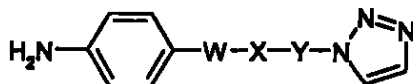
[4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

(
10 [4-(2-[1,2,3]Triazol-1-il-etoximetil)-fenil]-(2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina;

[4-(4-[1,2,3]Triazol-1-il-butyl)-fenil]-(2-[(E)-2-(4-trifluorometanesulfinil-fenil)-vinil]-oxazol-4-ilmetil)-amina.

17. El proceso para la fabricación de los compuestos de
15 fórmula (I), en donde

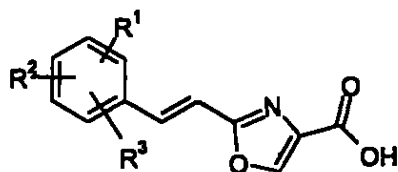
1. un compuesto de fórmula (VI)



(fórmula VI),

(
en donde W, X y Y tienen el significado dado en la reivindicación 1, reacciona con

20 1a) un compuesto de fórmula (VII)

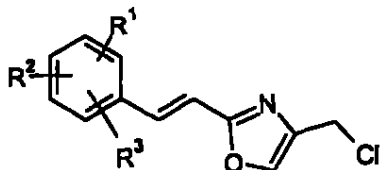


(fórmula VII);

en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde V es $-C(O)-$ y R^4 es

hidrógeno; o

- 1b) dicho compuesto de fórmula (VI) reacciona con un compuesto de fórmula (V),



fórmula (V)

- 5 en donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde V es -CH₂- y R⁴ es hidrógeno; y

2. si se desea, el compuesto obtenido en 1a) reac-
10 ciona además con un haluro de alquilo adecuado y el compuesto obtenido en 1b) reacciona además con un aldehído adecuado para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde R⁴ es alquilo;

3. dicho compuesto de fórmula (I), obtenido a par-
15 tir de 1a), 1b) ó 2. se aísla de su mezcla de reacción; y

4. si se desea, se convierte en una sal farmacéuti-
camente aceptable.

18. Una composición farmacéutica, que contiene uno o más compuestos tal como se reivindica en cualquiera de las rei-
20 vindicaciones de 1 a 16 juntamente con excipientes farma-
céuticamente aceptables.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivin-
dicación 18 para la inhibición del crecimiento tumoral.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-10-21-624
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21751

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 por

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza, este día 25.02.2004 (día veinticinco de febrero de dos mil cuatro)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2004 No. 126

Hilo y oblea notarial.

TRASPASO**Caso 21751****Yo/Nosotros, el/los suscrito/s**

Birgit Bossenmaler, bióloga, ciudadana alemana
Horst –Wolfram-Geissler-Weg 10, D-82229 Seefeld, Alemania

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

Ulrike Reiff, bióloga, ciudadana alemana
Weidenweg 6, D-82377 Penzberg, Alemania

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

Edgar Voss, químico, ciudadano alemán
Siedlungsstrasse 7, D-83673 Bichl, Alemania

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

**Nuevos derivados de anilina, su elaboración y uso como agentes
farmacéuticos**

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	30.04.2003	03009908.9

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he 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, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre 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 a 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
por

(firma: ilegible)	Birgit Bossenmaier
(firma: ilegible)	Walter-Gunar Friebe
(firma: ilegible)	Ulrike Reiff
(firma: ilegible)	Matthias Rueth
(firma: ilegible)	Edgar Voss

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de octubre 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
2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCION OFICIAL No. 10960

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de la apostilla y legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/126 por el notario Peter Kuster, el 25.02.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21751, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG, y de la certificación notarial en alemán de las firmas de los señores Bossenmaier, Friebe, Reiff, Rueth y Voss, inventores y cedentes de la invención "Nuevos derivados de anilina, su elaboración y uso como agentes farmacéuticos", por el notario de Weilheim i. OB, Nikolaus Klöcker. Hay cinco firmas ilegibles de los mencionados señores. Dado y firmado en Penzberg el 9 de febrero de 2004.

Protocolo notarial K 161 / 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 november 1961, Bióloga, domiciliada en Horst-Wolfgang-Geißler-Weg 10, 82229 Seefeld, identificada con su carnet oficial provisto de fotografía,**
- b) **Dr. Walter Gunar Friebe, nacida el 22 de junio 1944, Químico, domiciliado en Sophienstraße 8, 68165 Mannheim, identificado con su carnet oficial provisto de fotografía**
- c) **Dra. Ulrike Maria Margot Reiff, nacida el 20 de agosto 1959, Diplom-bióloga, domiciliada en Weidenweg 6, 82377 Penzberg, identificada con su carnet oficial provisto de fotografía**
- d) **Matthias Erich Rùth, nacido el 26 de octubre 1970, Químico médico, domiciliado en Falkenstraße 78, 82377 Penzberg, identificado con su carnet oficial provisto de fotografía**

Luz Arriaga de Herber
TRADUCCION Y E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

e) Dr. Edgar Kurt Udo Voß, nacido el 7 de septiembre 1959, Químico,
domiciliado en Siedlungsstraße 7, 83673 Bichl,
identificado con su carnet oficial provisto de fotografía

Penzberg, 9 de febrero 2004

Fdo. Firma ilegible
Nikolaus Klöcker
Norario de Weilheim i. OB

(Hilo y oblea notarial)

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

11.11.04 10:00
11.11.04 10:00

Certificado

- | | |
|---|-----------------------------|
| 5. en Basel (Basilea) | 6. el 26 de febrero de 2004 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt | |
| 8. bajo el No. 2.773/3.451 | |
| 9. Sello | 10. Firma |
| Cancillería de Estado | Fdo.: firma ilegible |
| de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea) | Heidi Fischer |

11.11.04 10:00
11.11.04 10:00

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

Bogotá, 18 de octubre de 2005.
C. 2327

LUZ / MARIA D. HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL
Ref. 10n No.589 MinJusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

170580
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 OCT 19 P 1:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Colombia

Case 21751

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

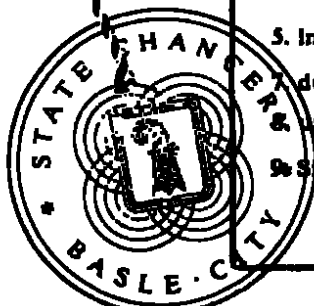
of Basel/Switzerland.

Basel/Switzerland, this 25-02-2004 (twenty-fifth day of February two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Mil

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

Leg. Prot. No. 126



APPROPRIATE	
(Convention of the H. du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	<i>P. Kuster</i>
3. in seiner Eigenschaft als	<i>Off. Notar</i>
4. sie ist versehen mit dem	<i>Stempel des (Notar)</i>
Beitragt 26. Feb. 2004	
5. in Basel (Bâle)	
durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
6. unter Nr.	<i>2771345</i>
9. Siegel/Stempel:	10. Unterschrift:
	<i>[Signature]</i>

Assignment

149

I/WE, the undersigned

Birgit Boassenmaier, biologist, a German citizen
Horst-Wolfram-Geiseler-Weg 10, D-82229 Seefeld, Germany

Walter-Gunar Friebe, chemist, a German citizen
Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim, Germany

Ulrike Reiff, biologist, a German citizen
Weidenweg 6, D-82377 Penzberg, Germany

Matthias Rueth, chemist, a German citizen
Falkenstrasse 78, D-82377 Penzberg, Germany

Edgar Voss, chemist, a German citizen
Siedlungsstrasse 7, D-83673 Bichl, Germany

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

Novel aniline 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	30.04.2003	03009908.9

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

150

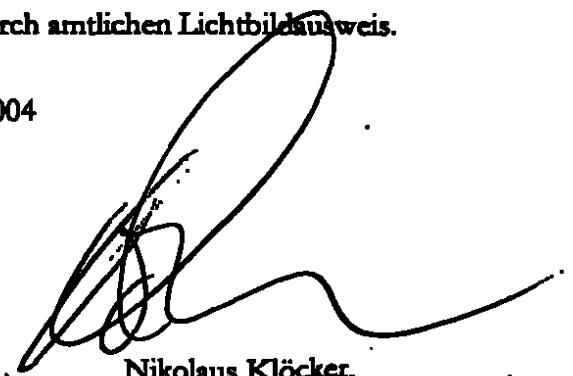
URNr. **K 161** / 2004

vom 9. Februar 2004 / be

Ich beglaubige die vorstehenden, vor 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) Frau Dr. Ulrike Maria Margot Reiff, geboren am 20. August 1959,
promovierte Diplom-Biologin, Weidenweg 6, 82377 Penzberg,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,
- d) Herrn Matthias Erich Rüth, 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.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 []

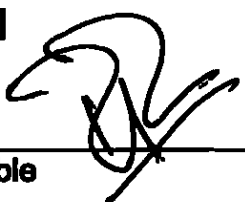
INCOMPLETA []

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 _____

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

152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 155

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	05 109227
	Solicitud internacional	EP2004/004520
	Fecha inicio fase nacional	30/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	70
	Folios	1

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,

29 FEB. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-109227

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 564

DE FECHA 31 DE MAYO DEL 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 31 DE AGOSTO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☒ ☐ ☐ ☐

Bogotá D.C., Febrero de 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

154

RADICACIÓN: 6-109227

EDICTO No. 4500

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 4844 de 26-FEB-2007. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

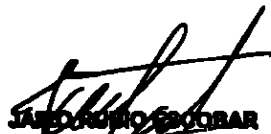
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la

doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de F.Hoffmann – La Roche AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **26 FEB. 2007**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUEDA ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 13-MAR-2007 Este edicto se desflja hoy 27-MAR-2007 a las 4:30 p.m.
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 4500