



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

08-19260

21 EXPEDIENTE N° _____

54 TITULO "DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS" _____

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/421 // A61K31/426 // A61P11/0

71 SOLICITANTE ARGENTA DISCOVERY LTD _____

DOMICILIO ESSEX, INGLATERRA _____

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

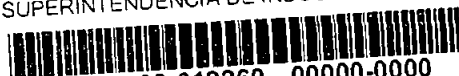
22 BOGOTA, D C 25 FEB 2008 _____

(SS)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019260- -00000-0000

Fecha: 2008-02-25 16:57:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264

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: ARGENTA DISCOVERY LTD

Dirección: 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR.

Nacionalidad o Domicilio: Essex. Inglaterra.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA 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 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: RAY, Nicholas, Charles; BULL, Richard, James; FINCH, Harry; VAN DEN, HEUVEL, Marco y BRAVO, Jose, Antonio

Dirección: Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/002956

Fecha: 08/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/017669 A1

Fecha: 15/02/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/421 //A61K31/426 //A61P 11/08

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

08/08/05

0516313.4

⑨

Comprobante de Pago No. 08-5.665

Fecha: 22 de Enero de 2008

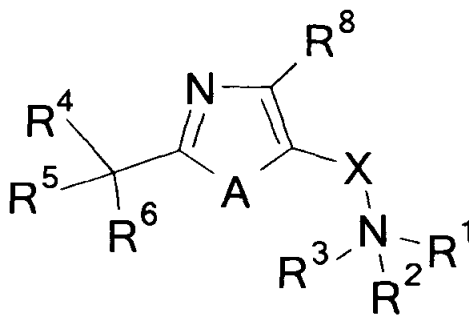
10

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, Dibujos)
- ☒ 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 y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Signature]
C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019260- -00000-0000

Fecha: 2008-02-25 16:57:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,665
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663687	22/01/2008	7,198,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SDN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ARGENTA DISCOVERY LTD

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2006/002956

ARTE FINAL (1)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/421

(71) Solicitante(s) **ARGENTA DISCOVERY LTD**

(72) Inventor(es) RAY, Nicholas, Charles; BULL, Richard, James; FINCH, Harry; VAN DEN, HEUVEL, Marco y BRAVO, Jose, Antonio

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
0516313.4 **08-08-05** **GB**

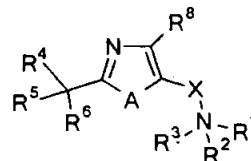
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-03-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 08-08-06
No. de solicitud **PCT/GB2006/002956**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 15-02-07

No. Publicación: **WO 2007/017669 A1**



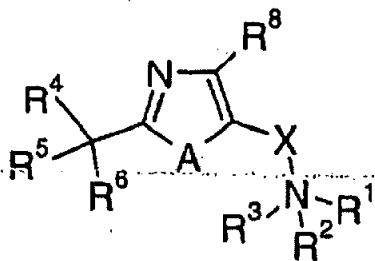
(I).

(54) Título: **"DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque

(i) R¹ es alquilo C₁-C₆ o hidrógeno; y R² es hidrógeno o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰; -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-[AE8]C(O)O-R⁷, ó -Z-C(O)-R⁷; y R³ es un par libre, o alquilo C₁-C₆; o

(ii) R¹ y R³ junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, y R² es un par libre o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-[AE9]C(O)O-R⁷; o; -Z-C(O)-R⁷; o

(iii) R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es sustituido por un grupo -Y-R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰; -Z-CO-NR⁹R¹⁰; -Z-NR⁹-[AE10]C(O)O-R⁷; o; -Z-C(O)-R⁷; y R³ es un par libre, o alquilo C₁-C₆;

R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionadas del grupo que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo;

R⁶ es -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, nitrilo, un grupo CONR⁸₂ o un átomo de hidrógeno;

A es un oxígeno o un átomo de azufre;

X es un grupo alquilenilo, alqueniлено o alquiniлено;

R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₆, arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C₁-C₆), heteroarilo(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno;

Z es un grupo alquilenilo C₁-C₁₆, alqueniлено C₂-C₁₆ o alquiniлено C₂-C₁₆;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C₁-C₆), o un grupo heteroarilo(alquilo C₁-C₆); o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno adicional; o una sal, solvato, N-óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-02-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/421

(71) Solicitante(s) **ARGENTA DISCOVERY LTD**

(72) Inventor(es) **RAY, Nicholas, Charles; BULL, Richard, James; FINCH, Harry; VAN DEN, HEUVEL, Marco y BRAVO, Jose, Antonio**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

0516313.4

08-08-05

GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-03-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **15-02-07**

Fecha de presentación de la solicitud: **08-08-06**

N° publicación: **WO 2007/017669 A1**

No. De solicitud **PCT/GB2006/002956**

(54) Título: **"DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS"**

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente REP 07966WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB2006/002956	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/08/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/08/2005
Solicitante ARGENTA DISCOVERY LTD.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en ----- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

- ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.
- ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS

5. Respecto al resumen,

- ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.
- ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

- ☐ como lo sugirió el solicitante.
- ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.
- ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/002956

A. CLASIFICACION DE MATERIA INV.. C07D263/32 C07D277/30 A61K31/421 A61K31/426 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) 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-Interno, 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.
A	EP 0 462 573 A1(MITSUBISHI CHEM IND [JP] MITSUBISHI CHEM CORP [JP]) 27 de Diciembre de 1991 (1991-12-27) el documento completo -----	1-40
A	EP 0 307 141 A2 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 15 de Marzo de 1989 (1989-03-15) el documento completo -----	1-40
A	EP 0 323 864 A2 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 12 de Julio de 1989 (1989-07-12) citado en la solicitud el documento completo ----- -/-	1-40
☒ 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 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 24 de Noviembre de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 07/12/2006
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, 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 Deutsch, Francis

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/GB2006/002956

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 de Agosto de 1997 (1997-08-28) Citado en la solicitud El documento completo -----	1-40
A	US 6 242 448 B1 (KELLY MICHAEL GERARD [US] ET AL) 5 de Junio de 2001 (2001-06-05) El documento completo -----	1-40
A	WO 99/19299 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 22 de Abril de 1999 (1999-04-22) el documento completo -----	1-40

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/002956

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 33 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/002956

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP 0462573	A1	27-12-1991	AU	640239 B2	19-08-1993
			AU	7843291 A	28-01-1993
			BR	9102635 A	21-01-1992
			CA	2044755 A1	19-12-1991
			DE	69117813 D1	18-04-1996
			DE	69117813 T2	02-10-1996
			ES	2085930 T3	16-06-1996
			US	5185354 A	09-02-1993
EP 0307141	A2	15-03-1989	DE	3877470 D1	25-02-1993
			DE	3877470 T2	24-06-1993
			DK	503288 A	28-04-1989
			ES	2053748 T3	01-08-1994
			JP	1151576 A	14-06-1989
EP 0323864	A2	12-07-1989	AU	628311 B2	17-09-1992
			AU	2779889 A	20-07-1989
			DK	4189 A	09-07-1989
			JP	2149580 A	08-06-1990
			NZ	227517 A	26-04-1990
			PT	89381 A	08-02-1990
WO 9730994	A	28-08-1997	AP	751 A	12-07-1999
			AT	200899 T	15-05-2001
			AU	712230 B2	04-11-1999
			AU	1601497 A	10-09-1997
			BG	102699 A	30-09-1999
			BG	63971 B1	29-08-2003
			BR	9707733 A	27-07-1999
			CA	2247164 A1	28-08-1997
			CN	1211981 A	24-03-1999
			CZ	9802678 A3	11-08-1999
			DE	69704701 D1	07-06-2001
			DE	69704701 T2	16-08-2001
			DK	885218 T3	28-05-2001
			DZ	2181 A1	01-12-2002
			EP	0885218 A1	23-12-1998
			ES	2156357 T3	16-06-2001
			GR	3036032 T3	28-09-2001
			HK	1018274 A1	11-04-2003
			HR	970098 A2	30-04-1999
			HU	9900501 A2	28-06-1999
			ID	16642 A	23-10-1997
			IL	125413 A	12-09-2002
			IS	4803 A	21-07-1998
			JP	3148252 B2	19-03-2001
			JP	11504051 T	06-04-1999
			NO	983871 A	21-08-1998
			NZ	331039 A	28-10-1999
			OA	10838 A	13-08-2001
			PL	328633 A1	15-02-1999
			PT	885218 T	30-08-2001
			RU	2162848 C2	10-02-2001
			SK	112398 A3	10-04-2000
			TR	9801644 T2	23-11-1998
			TW	492961 B	01-07-2002
			UA	61068 C2	17-11-2003
			US	5977142 A	02-11-1999

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/002956

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9730994	A		ZA	9701513 A	21-08-1998
US 6242448	B1	05-06-2001	NINGUNO		
WO 9919299	A	22-04-1999	AT	284869 T	15-01-2005
			AT	235466 T	15-04-2003
			AU	1078399 A	03-05-1999
			CA	2305353 A1	22-04-1999
			DE	69812676 D1	30-04-2003
			DE	69812676 T2	05-02-2004
			DE	69828207 D1	20-01-2005
			DE	69828207 T2	01-12-2005
			DK	1273572 T3	29-03-2005
			DK	1025085 T3	14-07-2003
			EP	1025085 A1	09-08-2000
			ES	2233769 T3	16-06-2005
			ES	2195410 T3	01-12-2003
			HK	1026701 A1	21-11-2003
			JP	2001519413 T	23-10-2001
			PT	1273572 T	31-03-2005
			PT	1025085 T	31-07-2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference REP07966WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2006/002956	International filing date (day/month/year) 08/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/08/2005
Applicant ARGENTA DISCOVERY LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

AZOLE AND THIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USES

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/002956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D263/32 C07D277/30 A61K31/421 A61K31/426		
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) 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, 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.
A	EP 0 462 573 A1 (MITSUBISHI CHEM IND [JP] MITSUBISHI CHEM CORP [JP]) 27 December 1991 (1991-12-27) the whole document	1-40
A	EP 0 307 141 A2 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 15 March 1989 (1989-03-15) the whole document	1-40
A	EP 0 323 864 A2 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 12 July 1989 (1989-07-12) cited in the application the whole document	1-40
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 referring 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November 2006		Date of mailing of the international search report 07/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Deutsch, Francis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/002956

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application the whole document	1-40
A	US 6 242 448 B1 (KELLY MICHAEL GERARD [US] ET AL) 5 June 2001 (2001-06-05) the whole document	1-40
A	WO 99/19299 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 22 April 1999 (1999-04-22) the whole document	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/002956

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 33 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/002956

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0462573	A1	27-12-1991	AU 640239 B2	19-08-1993
			AU 7843291 A	28-01-1993
			BR 9102635 A	21-01-1992
			CA 2044755 A1	19-12-1991
			DE 69117813 D1	18-04-1996
			DE 69117813 T2	02-10-1996
			ES 2085930 T3	16-06-1996
			US 5185354 A	09-02-1993
EP 0307141	A2	15-03-1989	DE 3877470 D1	25-02-1993
			DE 3877470 T2	24-06-1993
			DK 503288 A	28-04-1989
			ES 2053748 T3	01-08-1994
			JP 1151576 A	14-06-1989
EP 0323864	A2	12-07-1989	AU 628311 B2	17-09-1992
			AU 2779889 A	20-07-1989
			DK 4189 A	09-07-1989
			JP 2149580 A	08-06-1990
			NZ 227517 A	26-04-1990
			PT 89381 A	08-02-1990
WO 9730994	A	28-08-1997	AP 751 A	12-07-1999
			AT 200899 T	15-05-2001
			AU 712230 B2	04-11-1999
			AU 1601497 A	10-09-1997
			BG 102699 A	30-09-1999
			BG 63971 B1	29-08-2003
			BR 9707733 A	27-07-1999
			CA 2247164 A1	28-08-1997
			CN 1211981 A	24-03-1999
			CZ 9802678 A3	11-08-1999
			DE 69704701 D1	07-06-2001
			DE 69704701 T2	16-08-2001
			DK 885218 T3	28-05-2001
			DZ 2181 A1	01-12-2002
			EP 0885218 A1	23-12-1998
			ES 2156357 T3	16-06-2001
			GR 3036032 T3	28-09-2001
			HK 1018274 A1	11-04-2003
			HR 970098 A2	30-04-1999
			HU 9900501 A2	28-06-1999
			ID 16642 A	23-10-1997
			IL 125413 A	12-09-2002
			IS 4803 A	21-07-1998
			JP 3148252 B2	19-03-2001
			JP 11504051 T	06-04-1999
			NO 983871 A	21-08-1998
			NZ 331039 A	28-10-1999
			OA 10838 A	13-08-2001
			PL 328633 A1	15-02-1999
			PT 885218 T	30-08-2001
			RU 2162848 C2	10-02-2001
			SK 112398 A3	10-04-2000
			TR 9801644 T2	23-11-1998
			TW 492961 B	01-07-2002
			UA 61068 C2	17-11-2003
			US 5977142 A	02-11-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/002956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730994	A	ZA 9701513 A	21-08-1998
US 6242448	B1	05-06-2001	NONE
WO 9919299	A	22-04-1999	AT 284869 T 15-01-2005
		AT 235466 T	15-04-2003
		AU 1078399 A	03-05-1999
		CA 2305353 A1	22-04-1999
		DE 69812676 D1	30-04-2003
		DE 69812676 T2	05-02-2004
		DE 69828207 D1	20-01-2005
		DE 69828207 T2	01-12-2005
		DK 1273572 T3	29-03-2005
		DK 1025085 T3	14-07-2003
		EP 1025085 A1	09-08-2000
		ES 2233769 T3	16-06-2005
		ES 2195410 T3	01-12-2003
		HK 1026701 A1	21-11-2003
		JP 2001519413 T	23-10-2001
		PT 1273572 T	31-03-2005
		PT 1025085 T	31-07-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

15 de Febrero de 2007 (15.02.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/017669 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2006/002956

(22) Fecha de Registro Internacional: 08 de Agosto de 2006 (08.08.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0516313.4 8 de Agosto de 2005 (08.08.2005) GB

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ARGENTA DISCOVERY LTD [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para todos los Estados Unidos de América solamente): RAY, Nicholas, Charles [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). BULL, Richard, James [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). FINCH, Harry [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). VAN DEN, HEUVEL, Marco [NL/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). RAYO, Jose, Antonio [ES/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(74) Agente: GILL JENNINGS & EVERY LLP; Broadgate House, 7 Eldon Street, London EC2M 7LH (GB).

(81) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

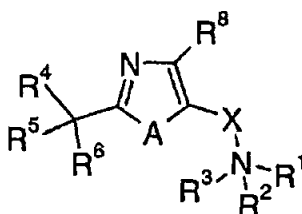
(84) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publicado:

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

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

(54) Título: "DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS"



(I)

(57) Resumen: Se describen compuestos de la fórmula (I): que son útiles en el tratamiento de enfermedades donde la activación del receptor M3 aumentada está implicada, tales como enfermedades del tracto respiratorio: en donde (i) R¹ es alquilo C₁-C₆ o hidrógeno; y R² es hidrógeno o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷, ó -Z-C(O)-R⁷; y R³ es un par solo, o alquilo C₁-C₆; o (ii) R¹ y R³ junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, y R² es un par solo o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷; o; -Z-C(O)-R⁷; o (iii) R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es substituido por un grupo -Y-R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷; o; -Z-C(O)-R⁷; y R³ es un par solo, o alquilo C₁-C₆; R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionadas del grupo que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo; R⁶ es -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, nitrilo, un grupo CONR⁸ o un átomo de hidrógeno; A es un oxígeno o un átomo de azufre; X es un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno; R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₆, arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C₁-C₈), heteroarilo(alquilo C₁-C₈), cicloalquilo o heterocicloalquilo; R⁸ es alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno; Z es un grupo alquileno C₁-C₁₆, alquenileno C₂-C₁₆ o alquinileno C₂-C₁₆; Y es un enlace o átomo de oxígeno; R⁹ y R¹⁰ son independientemente un grupo átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C₁-C₆), o heteroarilo(alquilo C₁-C₆); o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno adicional.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017669 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)

(74) Agent: GILL JENNINGS & EVERY LLP; Broadgate House, 7 Eldon Street, London EC2M 7LH (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/002956

(22) International Filing Date: 8 August 2006 (08.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516313.4 8 August 2005 (08.08.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): ARGENTA DISCOVERY LTD. [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(72) Inventors; and

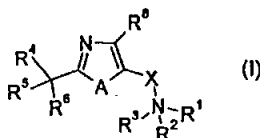
(75) Inventors/Applicants (for US only): RAY, Nicholas, Charles [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). BULL, Richard, James [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). FINCH, Harry [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). VAN DEN HEUVEL, Marco [NL/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). BRAVO, Jose, Antonio [ES/GB]; Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AZOLE AND THIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE



(57) Abstract: Compounds of formula (I) are useful in the treatment of diseases where enhanced M3 receptor activation is implicated, such as respiratory tract diseases: wherein (i) R^1 is C_1 - C_6 -alkyl or hydrogen; and R^2 is hydrogen or a group $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9_{[AE11]}C(O)O-R^7$, or $-Z-C(O)-R^7$; and R^7 is a lone pair, or C_1 - C_6 -alkyl; or (ii) R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, and R^2 is a lone pair or a group $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9_{[AE12]}C(O)O-R^7$; or $-Z-C(O)-R^7$; or (iii) R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, said ring being substituted by a group $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9_{[AE13]}C(O)O-R^7$; or $-Z-C(O)-R^7$; and R^7 is a lone pair, or C_1 - C_6 -alkyl; R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, C_1 - C_6 -alkyl, cycloalkyl; R^{10} is $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, nitrile, a group $CONR^2$ or a hydrogen atom; A is an oxygen or a sulfur atom; X is an alkylene, alkenylene or alkynylene group; R^3 is an C_1 - C_6 -alkyl, aryl, aryl-fused-cycloalkyl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_8 -alkyl)-, heteroaryl(C_1 - C_8 -alkyl)-, cycloalkyl or heterocycloalkyl group; R^4 is C_1 - C_6 -alkyl or a hydrogen atom; Z is a C_1 - C_{16} -alkylene, C_2 - C_{16} -alkenylene or C_2 - C_{16} -alkynylene group; Y is a bond or oxygen atom; R^5 and R^6 are independently a hydrogen atom, C_1 - C_6 -alkyl, aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl, aryl-fused-cycloalkyl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_6 -alkyl)-, or heteroaryl(C_1 - C_6 -alkyl)- group; or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of 4-8 atoms, optionally containing a further nitrogen or oxygen atom.

WO 2007/017669 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:	PCT																									
Ver forma PCT/ISA/220	OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/002956	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08.08.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.08.2005																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D263/32 C07D277/30 A61K31/421 A61K31/426																										
Solicitante ARGENTA DISCOVERY LTD.,.																										
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases de la opinión</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 la Regla 43bis.1(a)(i) 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> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.			☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	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 la Regla 43bis.1(a)(i) 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 de la opinión																								
☐	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 la Regla 43bis.1(a)(i) 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																								
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de terminación de esta opinión Ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Deutsch, Francis Teléfono No. +49 89 2399-8281																								

Forma (PCT/ISA/237 (Carátula) (Abril 2005)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
☐ una traducción de la solicitud internacional en ----- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 34 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 34 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración
- | | |
|-------------------------------|--|
| Novedad (N) | Si: Reivindicaciones 1-40
No: Reivindicaciones |
| Nivel Inventivo (IS) | Si: Reivindicaciones 1-40
No: Reivindicaciones |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: Reivindicaciones 1-33, 35-40
No: Reivindicaciones |

2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la 1solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la de si la reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

III

Para la evaluación de la presente reivindicación 34 en la pregunta de si es aplicable industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para su primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

La reivindicación 34 se refiere a una materia objeto considerada por esta Autoridad para cubrirse por las condiciones de la Regla 67.1(iv)PCT. En consecuencia, no podrá formularse opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

V

Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1: EP-A1-0 462 573 (MITSUBISHI CHEM IND [JP] MITSUBISHI CHEM CORP [JP]) 27 Diciembre 1991 (1991-12-27)
- D2: EP-A2-0 307 141 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 15 Marzo 1989 (1989-03-15)
- D3: EP-A2-0 323 864 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 12 Julio 1989-07-12) citado en la aplicación
- D4: WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 Agosto 1997-08-28) citado en la solicitud
- D5: US-B1-6 242 448 (KELLY MICHAEL GERARD [US] ET AL) 5 Junio 2001 (2001-06-05)
- D6: WO 99/19299 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 22 Abril 1999 (1999-04-22)

Novedad

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de acuerdo con D1, a través de la presencia de un átomo de carbono en la posición 2 de la porción oxazol o tiazol.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de D2 a través de la presencia del grupo X.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones son compuesto 1,3-oxazol o 1,3-tiazol, mientras que los compuestos de D3 son compuestos de oxadiazol y los compuestos de D4 son compuestos oxa- y tia-diazol.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de D5 y D6 a través del hecho de que hidrógeno no es un significado de R4 y R5, de tal manera que la presencia de un CH2 no es posible en la posición 2 del grupo 1,3-oxazol o 1,3-tiazol.

Nivel Inventivo

El arte previo más cercano se considera que es el compuesto 1,3 oxazolilo. Los compuestos de D2 estimulan los receptores de acetilcolina muscarínicos centrales.

La diferencia entre los compuestos de las reivindicaciones y aquellos descritos generalmente en D2 cae en presencia del grupo X (alquileo, alquenilo o alquinileno) en la posición 5 del anillo oxazol. En los compuestos de D2 un anillo cíclico que contienen nitrógeno se enlaza directamente a la posición 5.

El problema fundamental se considera que es la condición de compuestos adicionales para el uso en el tratamiento de enfermedades donde está implicada la activación del receptor M3 aumentada, incluyendo el tratamiento de trastornos respiratorios.

En vista de la diferencia estructural entre los compuestos D2 y los compuestos reivindicados, no se considera que la persona experta espere que la actividad se mantenga. Por lo tanto suponiendo todos los compuestos reivindicados actualmente solucionan el problema fundamental de la invención, puede reconocerse una etapa inventiva.

Sin embargo deberá elevarse una objeción en la etapa regional para el examen por la siguiente razón: Las reivindicaciones abarcan el compuesto que no parece ser una generalización razonable de los ejemplos y por lo tanto no se esperaría que solucione el problema fundamental de la invención.

VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, El arte previo relevante descrito en el documento D2 no se menciona en la descripción, ni este documento se identifica en la presente.

VIII

1. De acuerdo con la descripción (página 9) "arilo como un grupo o parte de un grupo denota una porción aromática de grupo monocíclico o multicíclico opcionalmente substituido que tiene 6 hasta 14 átomos de carbono". El término "arilo" no incluye normalmente grupos arilo que tienen substituyentes.

El significado especial dado en la descripción del término "arilo" no se encuentra en la reivindicación 1, lo que lleva a una discrepancia entre las reivindicaciones y la descripción. La reivindicación deberá ser tan clara como sea posible solo de la redacción (ver las Guías PCT para Examen, Capítulo III, 4.2).

Aplican objeciones similares a cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo en la reivindicación 1.

2. El término "profármaco" usado en la reivindicación 1 no parece permitirse por las siguientes razones.

El término no satisface el Artículo 6 PCT. El término se aprecia como una característica funcional. Las características funcionales se permiten, sin embargo, solamente si el resultado es uno que puede verificarse directamente y positivamente por pruebas o procedimientos especificados adecuadamente en la descripción y que no requieren experimentación indebida.

4. La segunda reivindicación 33 de uso médico no es aceptable bajo el Artículo 84 EPC. La solicitud terapéutica se define funcionalmente por un mecanismo de acción que no permite cualquier aplicación práctica en la forma de un tratamiento real, definido de una condición patológica (enfermedad).

Puede notarse que la objeción deberá vencerse al introducir en las reivindicaciones una lista de condiciones patológicas (enfermedades) citada en la solicitud, o al mostrar que los significados están disponibles lo que permitiría que la persona experta reconozca que condiciones adicionales caen dentro de la definición funcional.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2006/002956

International filing date (day/month/year)
08.08.2006

Priority date (day/month/year)
08.08.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D263/32 C07D277/30 A61K31/421 A61K31/426

Applicant
ARGENTA DISCOVERY LTD.

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Deutsch, Francis

Telephone No. +49 89 2399-8281



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 34 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 34 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-40
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-40
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-33,35-40
	No: Claims	

2. Citations and explanations

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

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

III

For the assessment of the present claim 34 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claim 34 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A1-0 462 573 (MITSUBISHI CHEM IND [JP] MITSUBISHI CHEM CORP [JP]) 27 December 1991 (1991-12-27)
- D2: EP-A2-0 307 141 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 15 March 1989 (1989-03-15)
- D3: EP-A2-0 323 864 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 12 July 1989 (1989-07-12) cited in the application
- D4: WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application
- D5: US-B1-6 242 448 (KELLY MICHAEL GERARD [US] ET AL) 5 June 2001 (2001-06-05)
- D6: WO 99/19299 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 22 April 1999 (1999-04-22)

Novelty

The compounds of the present claims differ from those according to D1, through the presence of a carbon atom at the 2-position of the oxazole or thiazole moiety.

The compounds of the present claims differ from those of D2 through the presence of the group X.

The compounds of the present claims are 1,3-oxazole or 1,3-thiazole compounds, whereas the compounds of D3 are oxadiazole compounds and the compounds of D4 are oxa- and thia-diazole compounds.

The compounds of the present claims differ from those of D5 and D6 through the fact that hydrogen is not a meaning of R⁴ and R⁵, such that the presence of a CH₂ is not possible at the 2-position of the 1,3-oxazole or 1,3-thiazole group.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be 1,3 oxazolyl compound.

The compounds of D2 stimulate the central muscarinic acetylcholine receptors

The difference between the compounds of the claims and those generally disclosed in D2 lies in the presence of the group X (alkylene, alkenylene or alkynylene) at the 5-position of the oxazole ring. In the compounds of D2 a cyclic ring containing nitrogen is directly attached to the 5-position.

The problem underlying is considered to be the provision of further compounds for the use in the treatment of diseases where enhanced M3 receptor activation is implicated, including treatment of respiratory disorders.

In view of the structural difference between the D2 compounds and the claimed compounds it is not considered that the skilled person would have expected the the activity would be retained. Therefore assuming that all compounds claimed actually solve the problem underlying the invention an inventive step can be acknowledged.

An objection could however be raised at the regional stage of examination for the following reason: The claims encompass compound which do not appear to be a reasonable generalisation of the examples and therefore would not be expected to solve the problem underlying the invention.

VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

VIII

1. According to the description (page 9) "aryl as a group or part of a group denotes an optionally substituted monocyclic or multicyclic group aromatic moiety having 6 to 14 carbon atoms". The term "aryl" does not normally include aryl groups having substituents.

The special meaning given in the description of the term "aryl" is not found in claim 1, leading to a discrepancy between the claims and the description. The claim should as far as possible be clear from the wording alone (see the PCT Guidelines for Examination, Chapter III, 4.2).

Similar objections apply to cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl in claim 1.

2. The term "prodrug" used in claim 1 does not appear to be allowable for the following reasons.

The said term does not satisfy Article 6 PCT. The term is to be seen as a functional feature. Functional features are however allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description and which do not require undue experimentation.

4. Second medical use claim 33 is not acceptable under Art. 84, EPC. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).

It may be noted that the objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition(s) would fall within the functional definition .

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 P046747 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/002956	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08.08.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.08.2005																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D263/32																										
Solicitante ARGENTA DISCOVERY LTD																										
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 8 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 14 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; citaciones 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; citaciones 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; citaciones 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 2007-06-08	Fecha de terminación de este reporte 15.11.2007																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Deutsch, Francis Teléfono No. +49 89 2399-8281																									

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
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en, el idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3(a) y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

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

Descripción, Páginas

1-3, 6, 7, 9-105 como se presentaron originalmente
4, 5, 8 recibidas el 22.06.2007 con carta de 20.06.2007

Reivindicaciones, Números

1-40 recibidas el 22.06.2007 con carta de 20.06.2007

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

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

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

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

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

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

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 34 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 34 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones <u>1-40</u>
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones <u>1-40</u>
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones <u>1-33, 35-40</u>
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la 1solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la de si la reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

III

Para la evaluación de la presente reivindicación 34 en la pregunta de si es aplicable industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para su primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

La reivindicación 34 se refiere a una materia objeto considerada por esta Autoridad para cubrirse por las condiciones de la Regla 67.1(iv)PCT. En consecuencia, no podrá formularse opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

V

Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1: EP-A1-0 462 573 (MITSUBISHI CHEM IND [JP] MITSUBISHI CHEM CORP [JP])
27 Diciembre 1991 (1991-12-27)
- D2: EP-A2-0 307 141 (MERCK SHARP & DOHME [GB] 15 Marzo 1989 (1989-03-15)
- D3: EP-A2-0 323 864 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 12 Julio 1989-07-12) citado en
la solicitud
- D4: WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US];
MACKENZIE ALEXAND) 28 Agosto 1997-08-28) citado en la solicitud
- D5: US-B1-6 242 448 (KELLY MICHAEL GERARD [US] ET AL) 5 Junio 2001 (2001-06-05)
- D6: WO 99/19299 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 22 Abril 1999 (1999-04-22)

Novedad

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de acuerdo con D1, a través de la presencia de un átomo de carbono en la posición 2 de la porción oxazol o tiazol.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de D2 a través de la presencia del grupo X.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones son compuesto 1,3-oxazol o 1,3-tiazol, mientras que los compuestos de D3 son compuestos de oxadiazol y los compuestos de D4 son compuestos oxa- y tia-diazol.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de D5 y D6 a través del hecho de que hidrógeno no es un significado de R4 y R5, de tal manera que la presencia de un CH₂ no es posible en la posición 2 del grupo 1,3-oxazol o 1,3-tiazol.

Nivel Inventivo

El arte previo más cercano se considera que es el compuesto 1,3 oxazolilo. Los compuestos de D2 estimulan los receptores de acetilcolina muscarínicos centrales.

La diferencia entre los compuestos de las reivindicaciones y aquellos descritos generalmente en D2 cae en presencia del grupo X (alquileo, alquenilo o alquinileno) en la posición 5 del anillo oxazol. En los compuestos de D2 un anillo cíclico que contienen nitrógeno se enlaza directamente a la posición 5.

El problema fundamental se considera que es la condición de compuestos adicionales para el uso en el tratamiento de enfermedades donde está implicada la activación del receptor M3 aumentada, incluyendo el tratamiento de trastornos respiratorios.

En vista de la diferencia estructural entre los compuestos D2 y los compuestos reivindicados, no se considera que la persona experta espere que la actividad se mantenga. Por lo tanto suponiendo todos los compuestos reivindicados actualmente solucionan el problema fundamental de la invención, puede reconocerse una etapa inventiva.

Sin embargo deberá elevarse una objeción en la etapa regional para el examen por la siguiente razón: Las reivindicaciones abarcan el compuesto que no parece ser una generalización razonable de los ejemplos y por lo tanto no se esperaría que solucione el problema fundamental de la invención.

VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, El arte previo relevante descrito en el documento D2 no se menciona en la descripción, ni este documento se identifica en la presente.

VIII

1. El término "profármaco" usado en la reivindicación 1 no parece permitirse por las siguientes razones.

El término no satisface el Artículo 6 PCT. El término se aprecia como una característica funcional. Las características funcionales se permiten, sin embargo, solamente si el resultado es uno que puede verificarse directamente y positivamente por pruebas o procedimientos especificados adecuadamente en la descripción y que no requieren experimentación indebida.

2. La segunda reivindicación 33 de uso médico no es aceptable bajo el Artículo 84 EPC. La solicitud terapéutica se define funcionalmente por un mecanismo de acción que no permite cualquier aplicación práctica en la forma de un tratamiento real, definido de una condición patológica (enfermedad).

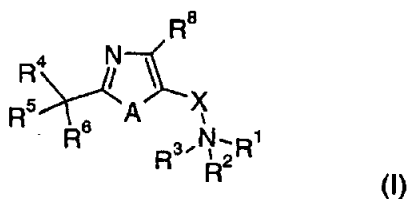
Puede notarse que la objeción deberá vencerse al introducir en las reivindicaciones una lista de condiciones patológicas (enfermedades) citada en la solicitud, o al mostrar que los significados están disponibles lo que permitiría que la persona experta reconozca que condiciones adicionales caen dentro de la definición funcional.

combinación de ipratropium con agonistas $\beta 2$ y WO02/060533 describe la combinación de oxotropium con agonistas $\beta 2$. Otras combinaciones antagonista M3/agonista $\beta 2$ se describen en WO04/105759 y WO03/087097.

También, se conocen en el arte compuestos que poseen actividad tanto antagonista como agonista $\beta 2$ del receptor muscarínico presente en la misma molécula. Tales moléculas bifuncionales proporcionan broncodilatación a través de dos modos separados de acción mientras poseen farmacocinéticos de molécula sencilla. Tal molécula deberá ser más fácil de formular para uso terapéutico en comparación con dos compuestos separados y deberá co-formularse más fácilmente con un tercer agente activo, por ejemplo un esteroide. Tales moléculas se describen en por ejemplo, WO04/074246, WO04/089892, WO05/111004, WO06/023457 y WO06/023460, todas las cuales usan diferentes radicales ligadores para ligar covalentemente el antagonista M3 al agonista $\beta 2$, lo que indica que la estructura del radical ligador no es crítica para conservar ambas actividades. Esto no es sorprendente ya que la molécula no requiere interactuar con los receptores M3 y $\beta 2$ simultáneamente:

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde

(I) R^1 es alquilo C_1-C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$, ó $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par solo, o alquilo C_1-C_6 ; o

(II) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un par solo o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; o $-Z-C(O)-R^7$; o

(III) R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo esta substituido por un grupo $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; ó $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par solo, ó alquilo C_1-C_6 ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo;

R^6 es -OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , nitrilo, un grupo $CONR^8_2$ o un átomo de hidrógeno;

A es un átomo de azufre o de oxígeno;

X es un alquileo, alquilenilo o grupo alquinileno;

R^7 es un alquilo C_1-C_6 , arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C_1-C_6)-, heteroarilo(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo o grupo heterocicloalquilo;

R^8 es alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno;

Z es un alquileo C_1-C_{16} , alquilenilo C_2-C_{16} ó grupo alquinileno C_2-C_{16} ;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, grupo cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C_1-C_6), ó heteroarilo(alquilo C_1-C_6); o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, opcionalmente contiene un nitrógeno adicional o átomo de oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o profármaco del mismo.

En un subconjunto de los compuestos de la invención:

R^1 es alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno; R^2 es alquilo C_1-C_6 , un átomo de hidrógeno o un grupo -Z-Y- R^7 y R^3 es un par solo o alquilo C_1-C_6 , o

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan representan un anillo heterocicloalquilo, o R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan representan un anillo heterocicloalquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo;

El "Alquilamino" significa un grupo -NH-alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino y etilamino.

El "Alquilenio" significa un grupo alquilo en el cual el grupo alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquilenio ejemplares incluyen $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2-$.

El "Alquenileno" significa un grupo alquenilo en el cual el alquenilo es como se define anteriormente. Los grupos alquenileno ejemplares incluyen $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

El "Alquinileno" significa un grupo alquinilo en el cual el alquinilo se refiere a un grupo de hidrocarbóno de cadena lineal o ramificada teniendo de 2 hasta 12, preferiblemente 2 hasta 6 átomos de carbono y un enlace triple de carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquinileno ejemplares incluyen etinilo y propargilo.

El "Alquilsulfinilo" significa un grupo -SO-alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. los grupos alquilsulfinilo ejemplares incluyen metilsulfinilo y etilsulfinilo.

El "Alquilsulfonilo" significa un grupo $-\text{SO}_2$ -alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquilsulfonilo ejemplares incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El "Alquiltio" significa un grupo -S-alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio y etiltio.

El "Aminoacilo" significa un grupo $-\text{CO-NRR}$ en el cual R es como se describe en la presente. Los grupos aminoacilo ejemplares incluyen $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$.

El "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo- NH_2 en el cual el alquilo es como se describe anteriormente. Los grupos aminoalquilo ejemplares $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

El "Aminosulfinilo" significa un grupo $-\text{SO}_2\text{-NRR}$ en el cual R es como se describe en la presente. Los grupos aminosulfinilo ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$.

El "Ariilo" como un grupo o parte de un grupo denota una porción carbocíclica aromática monocíclica o multicíclica opcionalmente substituida de 6 hasta 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 hasta 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo. El grupo ariilo se puede substituir por uno o más grupos substituyentes.

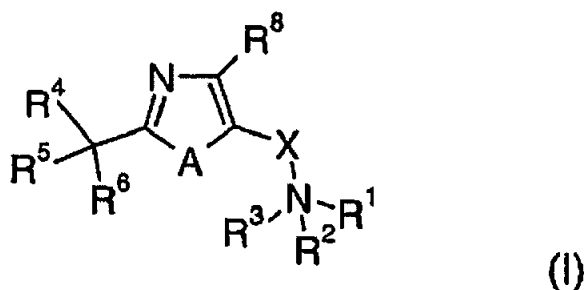
El "Ariiloalquilo" significa un grupo ariilo-alquilo en el cual las porciones ariilo y alquilo son como se describen anteriormente. Los grupos ariiloalquilo preferidos contienen una porción alquilo C_{1-4} . Los grupos ariiloalquilo ejemplares incluyen bencilo, fenetilo y naftilenometilo.

El "Ariiloalquilo" significa un grupo ariilo-alquilo en el cual las porciones ariilo y alquilo son como se describen anteriormente. Los grupos ariiloalquilo preferidos contienen una porción C_{1-4} . Los grupos ariiloalquilo ejemplares incluyen bencilooxi.

El "Cicloalquilo fusionado al ariilo" significa un anillo ariilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el cual el ariilo y cicloalquilo son como se describen en la presente. Los grupos cicloalquilo fusionado al ariilo ejemplares incluyen tetrahidronaftilo e indanilo. Los anillos ariilo y cicloalquilo pueden cada uno ser substituido por uno o más grupos substituyentes. El grupo cicloalquilo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



caracterizado porque

(i) R^1 es alquilo C_1-C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$, ó $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par solo, o alquilo C_1-C_6 ; o

(ii) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un par solo o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; o; $-Z-C(O)-R^7$; o

(iii) R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es substituido por un grupo $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; o; $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par solo, o alquilo C_1-C_6 ;

R^4 y R^5 son independientemente seleccionadas del grupo que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo;

R^6 es $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , nitrilo, un grupo $CONR^8_2$ o un átomo de hidrógeno;

A es un oxígeno o un átomo de azufre;

X es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

R^7 es un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C_1-C_6)-, heteroarilo(alquilo C_1-C_6)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^8 es alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno;

Z es un grupo alquileo C₁-C₁₆, alquilenilo C₂-C₁₆ o alquinileno C₂-C₁₆;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente un grupo átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C₁-C₆)-, o heteroarilo(alquilo C₁-C₆); o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, que opcionalmente contiene un átomos de oxígeno o nitrógeno adicional;

en donde, cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo fusionado con arilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo fusionado con arilo puede ser substituido por uno o más substituyentes seleccionados de acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonil-N-(alquil)aminoalquilo, alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, -NH₂, aminoacilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilalquilo, ciano, dialquilamino, halo, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, -OH, -CHO, -COOH, -NO₂, arilo (opcionalmente substituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heteroarilo (opcionalmente substituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heterocicloalquilo, aminoacilo, aminosulfonilo, acilamino, sulfonilamino, heteroarilalquilo amina cíclica, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi;

o una sal, solvato, N-óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R¹ es alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno; R² es alquilo C₁-C₆, un átomo de hidrógeno o un grupo -Z-Y-R⁷ y R³ es un par solo o alquilo C₁-C₆, o

R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual se enlazan representa un anillo heterocicloalquilo, o R¹ y R³ junto con el nitrógeno al cual se enlazan representa un anillo heterocicloalquilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionadas del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo;

R⁶ es -OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidróxi-alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno;

A es un oxígeno o un átomo de azufre;

X es un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileno;

Z es un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileno;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁷ es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cuyo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se puede substituir por uno o más grupos substituyentes como se definió en la reivindicación 1.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R¹ es metilo o etilo, o un átomo de hidrógeno; R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁷ o; -Z-C(O)-R⁷; y R³ es un par solo, o alquilo C₁-C₆ en tal caso el átomo de nitrógeno el cual se enlaza es un nitrógeno cuaternario y portan una carga positiva.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R³ es metilo, de manera que el átomo de nitrógeno se enlaza es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R¹ y R³ junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico a partir de 3 hasta 7 átomos en el anillo, en el cual los hetero-átomos son nitrógeno; y R² es un par solo o alquilo C₁-C₆, o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ o -Z-C(O)-R⁷.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R¹ y R³ junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo de azetidino, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, o pirrolidino.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque el átomo de nitrógeno en el cual R¹ y R³, o R¹ y R², se enlazan es un nitrógeno cuaternario y portan una carga positiva.

8. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en cualquier grupo es -R⁷, -Y-R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ ó; -Z-C(O)-R⁷:

Z es -(CH₂)₁₋₈-, opcionalmente substituidos hasta con tres carbonos por metilo,

Y es un enlace o -O-;

R⁷ es metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o tertbutilo; o

fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo; o

piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, thiazolilo, benzthiazolilo, quinolilo, tienilo, benzthienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; o

arilalquilo en donde la parte arilo es fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, o naftilo, y la parte -(alquilo C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-; o

heteroarilalquilo en donde la parte hetroarilo es piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzthiazolilo, quinolilo, tienilo, benzthienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo, y la parte -(alquilo C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-; o

indanilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; o

heterocicloalquilo(alquilo C₁-C₆)-, en donde la parte heterocicloalquilo es azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo, Piperazinilo N substituido tal como metilpiperazinilo, o tetrahidropirrolilo y la parte -(alquilo C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂- o

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno; metilo, etilo o n- o isopropilo;

fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo;

piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; o

arilalquilo en donde la parte arilo es fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4- etilendioxfenilo, dihidrobenzofuranilo, o naftilo, y la parte $-(\text{alquilo } C_1-C_6)-$ es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo azetidínico, piperidínico, piperazínico, N-metilpiperazínico, pirrolidínico, morfolínico, o tiomorfolínico.

R^9 y R^{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno; alquilo C_1-C_6 ; o cualquiera de aquellos grupos arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo fusionado al arilo heteroarilo o arilo(alquilo C_1-C_8)- especialmente definidos por R^7 en esta reivindicación; o

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno adicional,

y cuando R^7 es un grupo heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo fusionado con arilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo fusionado con arilo, esto se puede substituir por uno o más grupos substituyentes como se definió en la reivindicación 1.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en el grupo $-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$, R^1 es metilo o etilo, R^2 es $-\text{Z}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{Z}-\text{Y}-\text{R}^7$, Y es un enlace o $-\text{O}-$, y $-\text{Z}-$ es un radical alquilenos recto o ramificado ligado al nitrógeno y $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{YR}^7$ por una cadena de hasta 16 átomos de carbono, y R^3 es metilo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^7 es fenilo, benzilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo, cuyo fenilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo se puede substituir por uno o más grupos substituyentes como se definió en la reivindicación 1.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque R^9 y R^{10} son de conformidad con la reivindicación 8.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^2 es $-Z-NR^9R^{10}$ o $-Z-Y-R^7$, Y es un enlace o $-O-$, y $-Z-$ es un radical alquileo recto o ramificado ligado al nitrógeno y $-NR^9R^{10}$ o $-YR^7$ por una cadena de hasta 16 átomos de carbono, y R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo, opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno adicional.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo azetidino, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, pirrolidino, morfolino, o tiomorfolino.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque R^7 es preferiblemente un grupo lipofílico cíclico tal como fenilo, benzilo, dihidrobenzofenilo o feniletilo, cuyo grupo fenilo, benzilo, dihidrobenzofenilo o feniletilo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes como se definió en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque R^9 y R^{10} son como se definen en la reivindicación 8.

16. El compuesto como se reivindica de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones, caracterizado porque R^4 y R^5 son independientemente seleccionados de metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- y terbutilo; fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo; piridilo, pirrolo, pirimidilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y R^6 es $-OH$, un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $CONR^8_2$ en donde cada R^8 es independientemente metilo, etilo, o un átomo de hidrógeno.

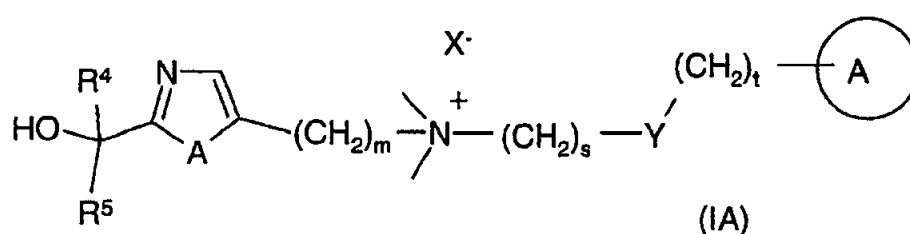
17. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque (i) cada de R^4 y R^5 es tienilo; o (ii) cada de R^4 y R^5 es fenilo; o (iii) uno de R^4 y R^5 es fenilo y el otro es ciclopentilo o ciclohexilo; o (iv) uno de R^4 y R^5 es tienilo, y el otro es ciclopentilo o ciclohexilo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^6 es $-OH$.

19. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^8 es hidrógeno.

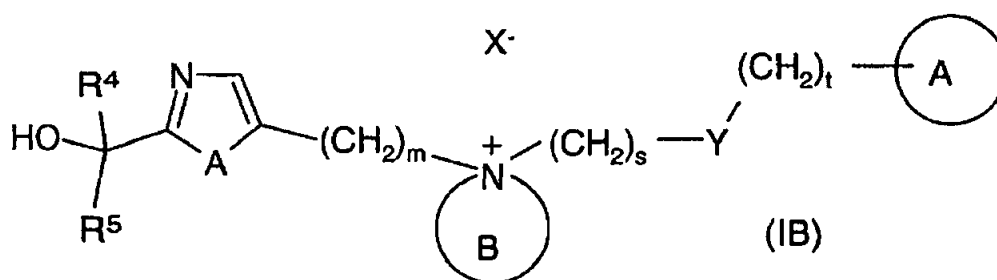
20. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque X es - CH_2 - o - CH_2CH_2 -.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula (IA)



en donde A es -O- u -S-; m es 1 ó 2; el anillo A es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, o anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, o sistema en el anillo heterocicloalquilo fusionado con fenilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo; R^4 es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^5 es fenilo; tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 con la afección de que s+t no es mayor que 16; Y es un enlace o -O-, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

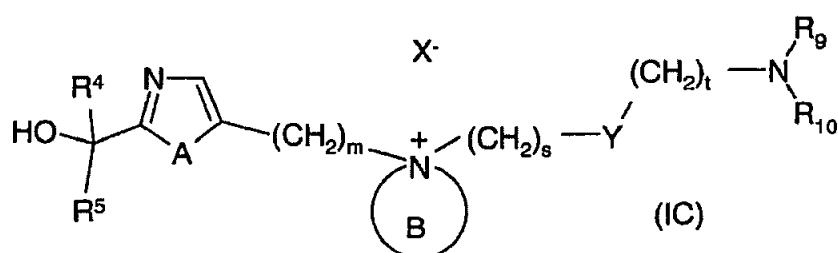
22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula (IB)



en donde A es -O- u -S-; m es 1 ó 2; anillo B es un anillo de pirrolidinio o piperidinio; el anillo A es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, o anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, o sistema en el anillo heterocicloalquilo fusionado con fenilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo; R^4 es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^5 es fenilo; tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 con la afección de que s+t no es mayor que 16; Y es un enlace u -O-, y X' es un anión farmacéuticamente aceptable.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o 22, caracterizado porque el anillo A es (i) fenilo opcionalmente sustituido, en donde los substituyentes opcionales se seleccionan de alcoxi C₁-C₃, halo, alquilo C₁-C₃, amino acilo C₁-C₃, y amino alquilo C₁-C₃, o (ii) un sistema de anillo heterocicloalquilo fusionado a un fenilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, tal como dihidrobenzofuranilo.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula (IC)



en donde A es -O- u -S-; m es 1 ó 2; anillo B es un anillo de pirrolidinio o piperidinio; R⁴ es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R⁵ es fenilo; tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R⁹ y R¹⁰ son independientemente un átomo de hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o arilo, tal como fenilo opcionalmente sustituido; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 con la afección de que s+t no es mayor que 16; Y es un enlace o -O-, y X' es un anión farmacéuticamente aceptable.

25. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizado porque t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y s+t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o 22, caracterizado porque t es 0, s es 3, y Y es -O-.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o 22, caracterizado porque Y es un enlace y s+t es 2, 3 ó 4.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque Y es un enlace y s+t es 8, 9 ó 10.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de

sales de [2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-fenetil-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-metil-pent-3-enil)-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-dimetil-amonio

sales de [2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amonio

sales de [2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de [2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de 1-[2-(Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxi-propil)-pirrolidinio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenoxi-butil)-amonio

sales de (2-Benciloxi-etil)-[2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenil-butil)-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio

sales de [2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio

sales de [2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenoxi-etil)-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-p-toliloxi-propil)-amonio

sales de [3-(4-Chloro-fenoxi)-propil]-[2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(3,4-dichloro-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio

sales de [2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(8-metilamino-octil)-amonio

sales de [2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[2-(4-metilaminometil-fenil)-etil]-amonio

HOJA ENMENDADA

sales de {2-[2-(Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de {2-[2-(Ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio, y

sales de {2-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de [2-(Hidroxidifenilmetil)tiazol-5-ilmetil]dimetil-(3-fenoxipropil)amonio

sales de (3-Benciloxipropil)-[2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

sales de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexilo-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

29. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque es modificado por el reemplazo del grupo R^2 por un grupo -L-B en donde L es un radical ligado y B es una porción tiene actividad agonista del adrenoceptor β_2 .

30. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque es para uso en terapia.

31. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

32. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque es una forma adecuada para inhalación.

33. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de prevención de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor M3 muscarínico se implica.

34. Un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que se implica la actividad del receptor M3 muscarínico caracterizado porque comprende administrar a un sujeto que necesite del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

35. El uso de conformidad con la reivindicación 33 o un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o afección es un trastorno del tracto respiratorio.

36. El uso de conformidad con la reivindicación 33 o un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o afección es un trastorno del tracto gastrointestinal.

37. El uso de conformidad con la reivindicación 33 o un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o afección es un trastorno cardiovascular.

38. El uso de conformidad con la reivindicación 33 o un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o afección es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar o rinitis alérgica;

39. El uso de conformidad con la reivindicación 33 o un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o afección es síndrome de intestino irritable, colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales, convulsiones gastrointestinales, o hiperanaquinesia, diverticulitis, espasmos acompañados de dolor de musculatura lisa gastrointestinal, trastornos del tracto urinario acompañados de trastornos de micción incluyendo polaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga psicósomática, incontinencia asociada con espasmos de vejiga o cistitis crónica, urgencia urinaria o polaquiuria; mareos; y trastornos cardiovasculares tales como bradicardia de seno inducida vagalmente.

40. El uso de conformidad con la reivindicación 33 o un método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o afección es bradicardia de seno inducida vagalmente.

HOJA ENMENDADA

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

SIP04674701 EPM
argente

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 P046747WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/GB2006/002956	International filing date (day/month/year) 08.08.2006	Priority date (day/month/year) 08.08.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D263/32		
Applicant ARGENTA DISCOVERY LTD		
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 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> 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 <u>14</u> 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 607 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 electronic 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 report ☐ 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 2007-06-08	Date of completion of this report 15.11.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Deutsch, Francis Telephone No. +49 89 2399-8281 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2006/002956

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-3, 6, 7, 9-105	as originally filed
4, 5, 8	received on 22.06.2007 with letter of 20.06.2007

Claims, Numbers

1-40	received on 22.06.2007 with letter of 20.06.2007
------	--

- ☐ 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/GB2006/002956

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 34 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 34 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

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	<u>1-40</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-40</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-33,35-40</u>
	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

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

III

For the assessment of the present claim 34 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claim 34 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A1-0 462 573 (MITSUBISHI CHEM IND [JP] MITSUBISHI CHEM CORP [JP]) 27 December 1991 (1991-12-27)
- D2: EP-A2-0 307 141 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 15 March 1989 (1989-03-15)
- D3: EP-A2-0 323 864 (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 12 July 1989 (1989-07-12) cited in the application
- D4: WO 97/30994 A (PFIZER RES & DEV [IE]; PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MACKENZIE ALEXAND) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application
- D5: US-B1-6 242 448 (KELLY MICHAEL GERARD [US] ET AL) 5 June 2001 (2001-06-05)
- D6: WO 99/19299 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 22 April 1999 (1999-04-22)

Novelty

The compounds of the present claims differ from those according to D1, through the presence of a carbon atom attached to the 2-position of the oxazole or thiazole moiety.

The compounds of the present claims differ from those of D2 through the presence of the group X.

The compounds of the present claims are 1,3-oxazole or 1,3-thiazole compounds, whereas the compounds of D3 are oxadiazole compounds and the compounds of D4 are oxa- and thia-diazole compounds.

The compounds of the present claims differ from those of D5 and D6 through the fact that hydrogen is not a meaning of R^4 and R^5 , such that the presence of a CH_2 is not possible at the 2-position of the 1,3-oxazole or 1,3-thiazole group.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be 1,3 oxazolyl compound.

The compounds of D2 stimulate the central muscarinic acetylcholine receptors

The difference between the compounds of the claims and those generally disclosed in D2 lies in the presence of the group X (alkylene, alkenylene or alkynylene) at the 5-position of the oxazole ring. In the compounds of D2 a cyclic ring containing nitrogen is directly attached to the 5-position.

The problem underlying is considered to be the provision of further compounds for the use in the treatment of diseases where enhanced M3 receptor activation is implicated, including treatment of respiratory disorders.

In view of the structural difference between the D2 compounds and the claimed compounds it is not considered that the skilled person would have expected the activity would be retained. Therefore assuming that all compounds claimed actually solve the problem underlying the invention an inventive step can be acknowledged.

An objection could however be raised at the regional stage of examination for the following reason: The claims encompass compound which do not appear to be a reasonable generalisation of the examples and therefore would not be expected to solve the problem underlying the invention.

VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

VIII

1. The term "prodrug" used in claim 1 does not appear to be allowable for the following reasons.

The said term does not satisfy Article 6 PCT. The term is to be seen as a functional feature. Functional features are however allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description and which do not require undue experimentation.

2. Second medical use claim 33 is not acceptable unclear. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).

It may be noted that the objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition(s) would fall within the functional definition.

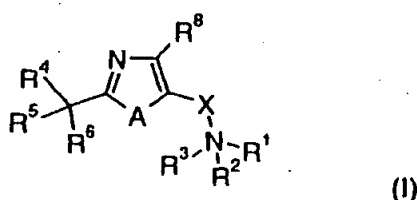
combination of oxotropium with β 2-agonists. Other M3 antagonist / β 2-agonist combinations are described in WO04/105759 and WO03/087097.

Also known in the art are compounds possessing both muscarinic receptor antagonist and β 2-agonist activity present in the same molecule. Such bifunctional molecules provide bronchodilation through two separate modes of action whilst possessing single molecule pharmacokinetics. Such a molecule should be easier to formulate for therapeutic use as compared to two separate compounds and could be more easily co-formulated with a third active ingredient, for example a steroid. Such molecules are described in for example, WO04/074246, WO04/089892, WO05/111004, WO06/023457 and WO06/023460, all of which use different linker radicals for covalently linking the M3 antagonist to the β 2-agonist, indicating that the structure of the linker radical is not critical to preserve both activities. This is not surprising since the molecule is not required to interact with the M3 and β 2 receptors simultaneously.

15

Summary of the Invention

According to the invention, there is provided a compound of formula (I):



20

wherein

(i) R^1 is C_1 - C_6 -alkyl or hydrogen; and R^2 is hydrogen or a group $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$, or $-Z-C(O)-R^7$; and R^3 is a lone pair, or C_1 - C_6 -alkyl; or

25

(ii) R^1 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, and R^2 is a lone pair or a group $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; or $-Z-C(O)-R^7$; or

30

(iii) R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, said ring being substituted by a group $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; or $-Z-C(O)-R^7$; and R^3 is a lone pair, or C_1 - C_6 -alkyl;

R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, C_1 - C_6 -alkyl, cycloalkyl;

R^6 is $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, nitrile, a group $CONR^8_2$ or a
5 hydrogen atom;

A is an oxygen or a sulfur atom;

X is an alkylene, alkenylene or alkynylene group;

10

R^7 is an C_1 - C_6 -alkyl, aryl, aryl-fused-cycloalkyl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_8 -alkyl)-, heteroaryl(C_1 - C_8 -alkyl)-, cycloalkyl or heterocycloalkyl group;

R^8 is C_1 - C_6 -alkyl or a hydrogen atom;

15

Z is a C_1 - C_{16} -alkylene, C_2 - C_{16} -alkenylene or C_2 - C_{16} -alkynylene group;

Y is a bond or oxygen atom;

20 R^9 and R^{10} are independently a hydrogen atom, C_1 - C_6 -alkyl, aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl, aryl-fused-cycloalkyl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_6 -alkyl)-, or heteroaryl(C_1 - C_6 -alkyl)- group; or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of 4-8 atoms, optionally containing a further nitrogen or oxygen atom;

25

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, N-oxide or prodrug thereof.

In one subset of the compounds of the invention:

R^1 is C_1 - C_6 -alkyl or a hydrogen atom; R^2 is C_1 - C_6 -alkyl, a hydrogen atom or a group
30 $-Z-Y-R^7$ and R^3 is a lone pair or C_1 - C_6 -alkyl, or

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached represent a heterocycloalkyl ring, or R^1 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached represent a heterocycloalkyl ring;

35 R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, C_1 - C_6 -alkyl, cycloalkyl;

"Alkylamino" means a -NH-alkyl group in which alkyl is as defined above.

Exemplary alkylamino groups include methylamino and ethylamino.

"Alkylene means an -alkyl- group in which alkyl is as defined previously.

Exemplary alkylene groups include -CH₂-, -(CH₂)₂- and -C(CH₃)HCH₂-.

5 "Alkenylene" means an -alkenyl- group in which alkenyl is as defined previously.

Exemplary alkenylene groups include -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, and -CH₂CH=CH-.

"Alkynylene" means an -alkynyl- group in which -alkynyl- refers to a straight or branched chain hydrocarbon group having from 2 to 12, preferably 2 to 6, carbon atoms and one carbon-carbon triple bond in the chain. Exemplary alkynylene groups include

10 ethynyl and propargyl.

"Alkylsulfinyl" means a -SO-alkyl group in which alkyl is as defined above.

Exemplary alkylsulfinyl groups include methylsulfinyl and ethylsulfinyl.

"Alkylsulfonyl" means a -SO₂-alkyl group in which alkyl is as defined above.

Exemplary alkylsulfonyl groups include methylsulfonyl and ethylsulfonyl.

15 "Alkylthio" means a -S-alkyl group in which alkyl is as defined above. Exemplary alkylthio groups include methylthio and ethylthio.

"Aminoacyl" means a -CO-NRR group in which R is as herein described.

Exemplary aminoacyl groups include -CONH₂ and -CONHCH₃.

"Aminoalkyl" means an alkyl-NH₂ group in which alkyl is as previously described.

20 Exemplary aminoalkyl groups include -CH₂NH₂.

"Aminosulfonyl" means a -SO₂-NRR group in which R is as herein described.

Exemplary aminosulfonyl groups include -SO₂NH₂ and -SO₂NHCH₃.

"Aryl" as a group or part of a group denotes an optionally substituted monocyclic or multicyclic aromatic carbocyclic moiety of from 6 to 14 carbon atoms, preferably from
25 6 to 10 carbon atoms, such as phenyl or naphthyl. The aryl group may be substituted by one or more substituent groups.

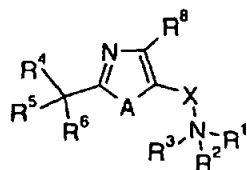
"Arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl moieties are as previously described. Preferred arylalkyl groups contain a C₁₋₄ alkyl moiety. Exemplary arylalkyl groups include benzyl, phenethyl and naphthlenemethyl.

30 "Arylalkyloxy" means an aryl-alkyloxy- group in which the aryl and alkyloxy moieties are as previously described. Preferred arylalkyloxy groups contain a C₁₋₄ alkyl moiety. Exemplary arylalkyl groups include benzyloxy.

"Aryl-fused-cycloalkyl" means a monocyclic aryl ring, such as phenyl, fused to a cycloalkyl group, in which the aryl and cycloalkyl are as described herein. Exemplary
35 aryl-fused-cycloalkyl groups include tetrahydronaphthyl and indanyl. The aryl and cycloalkyl rings may each be substituted by one or more substituent groups. The aryl-

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



(I)

5

wherein

(i) R^1 is C_1 - C_6 -alkyl or hydrogen; and R^2 is hydrogen or a group $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$, or $-Z-C(O)-R^7$; and R^3 is a lone pair, or C_1 - C_6 -alkyl; or

10

(ii) R^1 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, and R^2 is a lone pair or a group $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; or $-Z-C(O)-R^7$; or

15 (iii) R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, said ring being substituted by a group $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; or $-Z-C(O)-R^7$; and R^3 is a lone pair, or C_1 - C_6 -alkyl;

R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, C_1 - C_6 -alkyl, cycloalkyl;

R^6 is $-OH$, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, nitrile, a group $CONR^8$ or a hydrogen atom;

25 A is an oxygen or a sulfur atom;

X is an alkylene, alkenylene or alkynylene group;

R^7 is an C_1 - C_6 -alkyl, aryl, aryl-fused-cycloalkyl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_6 -alkyl)-, heteroaryl(C_1 - C_6 -alkyl)-, cycloalkyl or heterocycloalkyl group;

30 R^8 is C_1 - C_6 -alkyl or a hydrogen atom;

AMENDED SHEET

22/06/2007

70

Z is a C₁-C₁₆-alkylene, C₂-C₁₆-alkenylene or C₂-C₁₆-alkynylene group;

Y is a bond or oxygen atom;

- 5 R⁹ and R¹⁰ are independently a hydrogen atom, C₁-C₆-alkyl, aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl, aryl-fused-cycloalkyl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆-alkyl)-, or heteroaryl(C₁-C₆-alkyl)- group; or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of 4-8 atoms, optionally containing a further nitrogen or oxygen atom;
- 10 wherein, any aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-fused-cycloalkyl, heterocycloalkyl, and aryl-fused-heterocycloalkyl group may be substituted by one or more substituent groups selected from acyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonyl-N-(alkyl)aminoalkyl, alkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, -NH₂, aminoacyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, arylalkyl, cyano, dialkylamino, halo, haloalkoxy, haloalkyl, alkyl, -OH, -
- 15 CHO, -COOH, -NO₂, aryl (optionally substituted with alkoxy, haloalkoxy, halogen, alkyl or haloalkyl), heteroaryl (optionally substituted with alkoxy, haloalkoxy, halogen, alkyl or haloalkyl), heterocycloalkyl, aminoacyl, aminosulfonyl, acylamino, sulfonylamino, heteroarylalkyl, cyclic amine, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy and heteroarylalkyloxy;
- 20 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, N-oxide or prodrug thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein:

- R¹ is C₁-C₆-alkyl or a hydrogen atom; R² is C₁-C₆-alkyl, a hydrogen atom or a group
- 25 -Z-Y-R⁷ and R³ is a lone pair or C₁-C₆-alkyl, or
- R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached represent a heterocycloalkyl ring, or R¹ and R³ together with the nitrogen to which they are attached represent a heterocycloalkyl ring;
- 30 R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, C₁-C₆-alkyl, cycloalkyl;

R⁶ is -OH, halogen, C₁-C₆-alkyl, hydroxy-C₁-C₆-alkyl or a hydrogen atom;

- 35 A is an oxygen or a sulfur atom;

X is an alkylene, alkenylene or alkynylene group;

Z is an alkylene, alkenylene or alkynylene group;

5 Y is a bond or oxygen atom;

R⁷ is aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, which aryl, heteroaryl or heterocycloalkyl may be substituted by one or more substituent groups as defined in claim 1.

10 3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R¹ is methyl or ethyl, or a hydrogen atom; R² is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or a group -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁷ or; -Z-C(O)-R⁷; and R³ is a lone pair, or C₁-C₆-alkyl in which case the nitrogen atom to which it is attached is a quaternary nitrogen and carries a positive charge.

15

4. A compound as claimed in claim 3 wherein R³ is methyl, so that the nitrogen atom to which it is attached is a quaternary nitrogen and carries a positive charge.

5. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R¹ and R³ together with
20 the nitrogen to which they are attached form a monocyclic heterocycloalkyl ring of from 3 to 7 ring atoms, in which the hetero-atoms are nitrogen; and R² is a lone pair or C₁-C₆-alkyl, or a group -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ or -Z-C(O)-R⁷.

6. A compound as claimed in claim 5 wherein R¹ and R³ together with the nitrogen
25 to which they are attached form an azetidiny, piperidiny, piperaziny, N-methylpiperaziny, or pyrrolidiny ring.

7. A compound as claimed in claim 5 or claim 6 wherein the nitrogen atom to which
R¹ and R³, or R¹ and R², are attached is a quaternary nitrogen and carries a positive
30 charge.

8. A compound as claimed in any of the preceding claims wherein, in any group -R⁷, -Y-R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ or; -Z-C(O)-R⁷:

35 Z is -(CH₂)₁₋₈, optionally substituted on up to three carbons by methyl,

Y is a bond or -O-;

R⁷ is methyl, ethyl, n- or isopropyl, n-, sec- or tertbutyl; or

5 phenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl,
dihydrobenzofuranyl, naphthyl; or

pyridyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl,
thiazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, thienyl, benzthienyl, furyl, benzfuryl, imidazolyl,
10 benzimidazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl,
benztriazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridazinyl, pyridazinyl, triazinyl, indolyl or
indazolyl; or

arylalkyl wherein the aryl part is phenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,4-
15 ethylenedioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, or naphthyl, and the -(C₁-C₆-alkyl)-
part is -CH₂- or -CH₂CH₂-; or

heteroarylalkyl wherein the hetroaryl part is pyridyl, pyrrolyl, pyrimidinyl,
oxazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl,
20 quinolyl, thienyl, benzthienyl, furyl, benzfuryl, imidazolyl, benzimidazolyl,
isothiazolyl, benzisothiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, benztriazolyl,
thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridazinyl, pyridazinyl, triazinyl, indolyl or indazolyl,
and the -(C₁-C₆-alkyl)- part is -CH₂- or -CH₂CH₂-; or

25 indanyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl; or

heterocycloalkyl(C₁-C₆-alkyl)-, wherein the heterocycloalkyl part is azetidiny,
piperidiny, piperazinyl, N-substituted piperazinyl such as methylpiperazinyl, or
tetrahydropyrrolyl and the -(C₁-C₆-alkyl)- part is -CH₂- or -CH₂CH₂- or

30

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl; and

R⁸ and R¹⁰ are independently
hydrogen; methyl, ethyl or n- or isopropyl;

35

phenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl,

dihydrobenzofuranyl, naphthyl;

pyridyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, thienyl, benzthienyl, furyl, benzfuryl, imidazolyl, benzimidazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, benztriazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridazinyl, pyridazinyl, triazinyl, indolyl or indazolyl; or

arylalkyl wherein the aryl part is phenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, or naphthyl, and the $-(C_1-C_6\text{-alkyl})$ -part is $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$; or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, piperidiny, piperazinyl, N-methylpiperazinyl, pyrrolidiny, morpholiny, or thiomorpholiny ring.

R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen; $C_1-C_6\text{-alkyl}$; or any of those optionally substituted aryl, aryl-fused-heterocycloalkyl heteroaryl or aryl($C_1-C_6\text{-alkyl}$)- groups specifically defined for R^7 in this claim; or

R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of 4-8 ring atoms optionally containing a further nitrogen or oxygen atom;

and when R^7 is a heteroaryl, cycloalkyl, aryl-fused-cycloalkyl, heterocycloalkyl, or aryl-fused-heterocycloalkyl group, it may be substituted by one or more substituent groups as defined in claim 1.

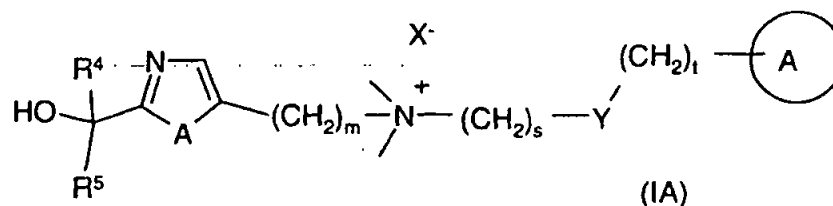
9. A compound as claimed in claim 1 wherein, in the group $-NR^1R^2R^3$, R^1 is methyl or ethyl, R^2 is $-Z-NR^9R^{10}$ or $-Z-Y-R^7$, Y is a bond or $-O-$, and $-Z-$ is a straight or branched alkylene radical linking the nitrogen and $-NR^9R^{10}$ or $-YR^7$ by a chain of up to 16 carbon atoms, and R^3 is methyl.

10. A compound as claimed in claim 9 wherein R^7 is phenyl, benzyl, dihydrobenzofuryl or phenylethyl, which phenyl, benzyl, dihydrobenzofuryl or phenylethyl may be substituted by one or more substituent groups as defined in claim 1.

11. A compound as claimed in claim 9 or claim 10 wherein R^9 and R^{10} are as defined in claim 8.

12. A compound as claimed in claim 1 wherein, in the group $-NR^1R^2R^3$, R^2 is $-Z-NR^9R^{10}$ or $-Z-Y-R^7$, Y is a bond or $-O-$, and $-Z-$ is a straight or branched alkylene radical linking the nitrogen and $-NR^9R^{10}$ or $-YR^7$ by a chain of up to 16 carbon atoms, and R^1 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring of 4-8 ring atoms, optionally containing a further nitrogen or oxygen atom.
13. A compound as claimed in claim 12 wherein R^1 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form an azetidiny, piperidiny, piperaziny, N-methylpiperaziny, pyrrolidiny, morpholiny, or thiomorpholiny ring.
14. A compound as claimed in claim 12 or claim 13 wherein R^7 is preferably a cyclic lipophilic group such as phenyl, benzyl, dihydrobenzofuryl or phenylethyl, which phenyl, benzyl, dihydrobenzofuryl or phenylethyl group may be substituted by one or more substituent groups as defined in claim 1.
15. A compound as claimed in any of claims 12 to 14 wherein R^9 and R^{10} are as defined in claim 8.
16. A compound as claimed in any of the preceding claims wherein R^4 and R^5 are independently selected from methyl, ethyl, n- or isopropyl, n-, sec- and tertbutyl; phenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, naphthyl; pyridyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, thienyl, benzthienyl, furyl, benzfuryl, imidazolyl, benzimidazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, benztriazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridazinyl, pyridazinyl, triazinyl, indolyl or indazolyl; indanyl and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl; cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl; and R^6 is $-OH$, a hydrogen atom, methyl, ethyl, hydroxymethyl, nitrile, or a group $CONR^8$ wherein each R^8 is independently methyl, ethyl, or a hydrogen atom.
17. A compound as claimed in any of the preceding claims wherein (i) each of R^4 and R^5 is thienyl; or (ii) each of R^4 and R^5 is phenyl; or (iii) one of R^4 and R^5 is phenyl and the other is cyclopentyl or cyclohexyl; or (iv) one of R^4 and R^5 is thienyl, and the other is cyclopentyl or cyclohexyl.
18. A compound as claimed in claim 17 wherein R^6 is $-OH$.

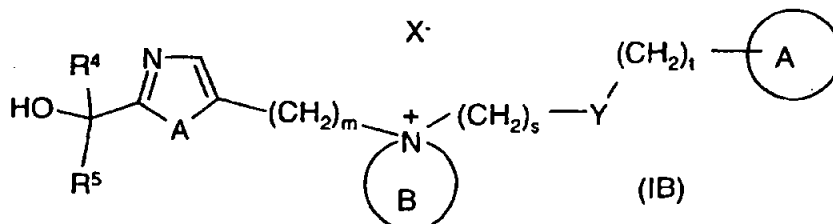
19. A compound as claimed in any of the preceding claims wherein R^8 is hydrogen.
20. A compound as claimed in any of the preceding claims wherein X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
21. A compound as claimed in claim 1 which has formula (IA)



10

- wherein A is $-\text{O}-$ or $-\text{S}-$; m is 1 or 2; ring A is an optionally substituted phenyl ring, or monocyclic heterocyclic ring of 5 or 6 ring atoms, or phenyl-fused-heterocycloalkyl ring system wherein the heterocycloalkyl ring is a monocyclic heterocyclic ring of 5 or 6 ring atoms; R^4 is phenyl, thienyl, cyclopentyl or cyclohexyl; R^5 is phenyl; thienyl, cyclopentyl or cyclohexyl; s is 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 and t is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 provided that s+t is not greater than 16; Y is a bond or $-\text{O}-$, and X^- is a pharmaceutically acceptable anion.

22. A compound as claimed in claim 1 which has formula (IB)

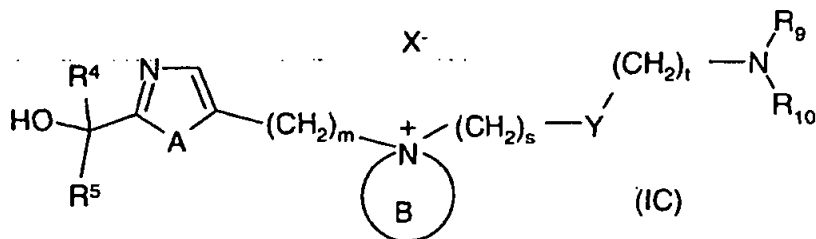


20

- wherein A is $-\text{O}-$ or $-\text{S}-$; m is 1 or 2; ring B is a pyrrolidinium or piperidinium ring; ring A is an optionally substituted phenyl ring, or monocyclic heterocyclic ring of 5 or 6 ring atoms, or phenyl-fused-heterocycloalkyl ring system wherein the heterocycloalkyl ring is a monocyclic heterocyclic ring of 5 or 6 ring atoms; R^4 is phenyl, thienyl, cyclopentyl or cyclohexyl; R^5 is phenyl; thienyl, cyclopentyl or cyclohexyl; s is 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 and t is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 provided that s+t is not greater than 16; Y is a bond or $-\text{O}-$, and X^- is a pharmaceutically acceptable anion.

23. A compound as claimed in claim 21 or claim 22 wherein ring A is (i) optionally substituted phenyl, wherein optional substituents are selected from C₁-C₃alkoxy, halo, C₁-C₃-alkyl, amino C₁-C₃-acyl, and amino C₁-C₃-alkyl, or (ii) a phenyl-fused-
 5 heterocycloalkyl ring system wherein the heterocycloalkyl ring is a monocyclic heterocyclic ring of 5 or 6 ring atoms, such as dihydrobenzofuranyl.

24. A compound as claimed in claim 1 which has formula (IC)



- 10 wherein A is -O- or -S-; m is 1 or 2; ring B is a pyrrolidinium or piperidinium ring; R⁴ is phenyl, thienyl, cyclopentyl or cyclohexyl; R⁵ is phenyl; thienyl, cyclopentyl or cyclohexyl; R⁹ and R¹⁰ are independently a hydrogen atom, or optionally substituted C₁-C₆-alkyl or aryl, such as optionally substituted phenyl; s is 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 and t is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 provided that s+t is not greater than 16; Y is a bond or -O-, and X⁻
 15 is a pharmaceutically acceptable anion.

25. A compound as claimed in any of claims 21 to 23 wherein t is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and s is 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 and s+t is 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7.

- 20 26. A compound as claimed in claim 21 or claim 22 wherein t is 0, s is 3, and Y is -O-.

26. A compound as claimed in claim 21 or claim 22 wherein Y is a bond and s+t is 2, 3 or 4.

25

27. A compound as claimed in claim 24 wherein Y is a bond and s+t is 8, 9 or 10.

28. A compound as claimed in claim 1, selected from the group consisting of
 [2-(Hydroxy-diphenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-
 30 ammonium salts
 [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-ammonium salts

- [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-phenethyl-ammonium salts
- [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(4-methyl-pent-3-enyl)-ammonium salts
- 5 [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-[2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-ethyl]-dimethyl-ammonium salts
- [2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-ammonium salts
- [2-(Cyclopentyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-
- 10 ammonium salts
- [2-(Cyclopentyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-ammonium salts
- 1-[2-(Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-1-(3-phenoxy-propyl)-pyrrolidinium salts
- 15 [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(4-phenoxy-butyl)-ammonium salts
- (2-Benzyloxy-ethyl)-[2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-ammonium salts
- [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(4-phenyl-butyl)-
- 20 ammonium salts
- [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-[3-(4-fluoro-phenoxy)-propyl]-dimethyl-ammonium salts
- [2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(3-phenyl-propyl)-ammonium salts
- 25 [2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(2-phenoxy-ethyl)-ammonium salts
- [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(3-p-tolyloxy-propyl)-ammonium salts
- [3-(4-Chloro-phenoxy)-propyl]-[2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-
- 30 ylmethyl]-dimethyl-ammonium salts
- [2-((R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-[3-(3,4-dichloro-phenoxy)-propyl]-dimethyl-ammonium salts
- [2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-(8-methylamino-octyl)-ammonium salts
- 35 [2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-[2-(4-methylaminomethyl-phenyl)-ethyl]-ammonium salts

{2-[2-(Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-yl]-ethyl}-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-ammonium salts

{2-[2-(Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-yl]-ethyl}-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-ammonium salts, and

5 {2-[2-(Hydroxy-diphenyl-methyl)-oxazol-5-yl]-ethyl}-dimethyl-(3-phenoxy-propyl)-ammonium salts

[2-(Hydroxydiphenylmethyl)thiazol-5-ylmethyl]dimethyl-(3-phenoxypropyl)ammonium salts

(3-Benzoyloxypropyl)-[2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-

10 dimethyl-ammonium salts

[2-(4-Chloro-benzyloxy)-ethyl]-[2-((R)-cyclohexyl-hydroxy-phenyl-methyl)-oxazol-5-ylmethyl]-dimethyl-ammonium salts

29. A compound as claimed in any of the preceding claims, modified by replacement
15 of the R² group by a -L-B group wherein L is a linker radical and B is a moiety having β 2 adrenoreceptor agonist activity.

30. A compound as claimed in any of the preceding claims, for use in therapy.

20 31. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any of claims 1 to 29 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

32. A pharmaceutical composition as claimed in claim 31 in a form suitable for inhalation.

25

33. Use of a compound as claimed in any of claims 1 to 29 for the manufacture of a medicament for use in the treatment or prevention of a disease or condition in which M3 muscarinic receptor activity is implicated.

30 34. A method of treatment of a disease or condition in which M3 muscarinic receptor activity is implicated comprising administration to a subject in need thereof of an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1 to 29

35 35. Use as claimed in claim 33 or a method of treatment as claimed in claim 34, wherein the disease or condition is a respiratory-tract disorder.

36. Use as claimed in claim 33 or a method of treatment as claimed in claim 34,
wherein the disease or condition is a gastrointestinal-tract disorder.

37 Use as claimed in claim 33 or a method of treatment as claimed in claim 34,
5 wherein the disease or condition is a cardiovascular disorder.

39. Use as claimed in claim 33 or a method of treatment as claimed in claim 34,
wherein the disease or condition is chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis,
asthma, chronic respiratory obstruction, bronchial hyperactivity, pulmonary fibrosis,
10 pulmonary emphysema, or allergic rhinitis;

38. Use as claimed in claim 33 or a method of treatment as claimed in claim 34,
wherein the disease or condition is irritable bowel syndrome, spasmodic colitis,
gastroduodenal ulcers, gastrointestinal convulsions or hyperanalkinesia, diverticulitis,
15 pain accompanying spasms of gastrointestinal smooth musculature; urinary-tract
disorders accompanying micturition disorders including neurogenic pollakiuria,
neurogenic bladder, nocturnal enuresis, psychosomatic bladder, incontinence
associated with bladder spasms or chronic cystitis, urinary urgency or pollakiuria;
motion sickness; and cardiovascular disorders such as vagally induced sinus
20 bradycardia.

40. Use as claimed in claim 33 or a method of treatment as claimed in claim 34,
wherein the disease or condition is vagally induced sinus bradycardia.



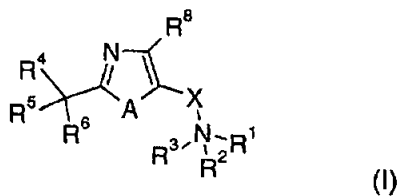
AMENDED SHEET

22/06/2007

DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Se describen compuestos de la fórmula (I):



10 que son útiles en el tratamiento de enfermedades donde la activación del receptor M3 aumentada está implicada, tales como enfermedades del tracto respiratorio: en donde (i) R^1 es alquilo C_1-C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$, ó $-Z-C(O)-R^7$; y

15 R^3 es un par libre, o alquilo C_1-C_6 ; o (ii) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un par libre o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; o; $-Z-C(O)-R^7$; o

(iii) R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman

20 un anillo heterocicloalquilo, el anillo es substituido por un grupo $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$; o; $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par libre, o alquilo C_1-C_6 ; R^4 y R^5 son independientemente seleccionadas del grupo que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo,

25 alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo; R^6 es $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi

C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , nitrilo, un grupo $CONR^8_2$ o un átomo de hidrógeno; A es un oxígeno o un átomo de azufre; X es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos; R^7 es un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C_1-C_8)-, heteroarilo(alquilo C_1-C_8)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^8 es alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno; Z es un grupo alquilenos C_1-C_{16} , alquilenos C_2-C_{16} o alquilenos C_2-C_{16} ; Y es un enlace o átomo de oxígeno; R^9 y R^{10} son independientemente un grupo átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C_1-C_6)-, o heteroarilo(alquilo C_1-C_6); o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno adicional.

20

25

DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOSCAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol,
5 composiciones farmacéuticas, métodos para su preparación y uso
en el tratamiento de enfermedades donde está implicada la
activación del receptor M3 aumentada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los agentes anti-colinérgicos previenen el paso de, o los
efectos que resultan del paso de, impulsos a través de los
nervios parasimpáticos. Esto es una consecuencia de la
capacidad de tales compuestos para inhibir la acción de
acetilcolina (Ach) al bloquear su enlace a los receptores
15 colinérgicos muscarínicos.

Hay cinco subtipos de receptores de acetilcolina
muscarínicos (mAChRs), llamados M1-M5, y cada uno es el
producto de un gen distinto y cada uno exhibe propiedades
farmacológicas únicas. Los mAChRs se distribuyen ampliamente
20 en órganos vertebrados, y estos receptores pueden mediar las
acciones tanto inhibitoras como excitantes. Por ejemplo, en el
músculo liso encontrado en las vías respiratorias, vejiga y
tracto gastrointestinal, los M3 mAChRs median respuestas que
contraen (revisado por Caulfield, 1993, Pharmac. Ther., 58,
25 319-379).

Ref.: 190075

En los pulmones, los receptores muscarínicos M1, M2 y M3 han demostrado que son importantes y se localizan en la tráquea, los bronquios, glándulas submucosales y ganglio parasimpático (revisado en Fryer and Jacoby, 1998, Am J Resp Crit Care Med., 158 (5 parte 3) S 154 - 160). Los receptores M3 en el músculo liso de las vías respiratorias media la contracción y por lo tanto la broncoconstricción. La estimulación de receptores M3 que localizan glándulas submucosales resulta en la secreción de moco.

La señalización incrementada a través de receptores de acetilcolina muscarínicos se ha notado en una variedad de estados patofisiológicos diferentes incluyendo asma y COPD. En COPD, el tono vagal puede ya sea incrementarse (Gross et al. 1989, Chest; 96:984-987) y/o provocar un grado mayor de obstrucción por razones geométricas si se aplica en la parte superior de las paredes de las vías respiratorias edematosas o cargadas con moco (Gross et al. 1984, Am Rev Respir Dis; 129:856-870). Además, las afecciones inflamatorias pueden llevar a la pérdida de actividad del receptor M2 inhibidora que resulta en niveles incrementados de acetilcolina liberada después de la estimulación del nervio vago (Fryer et al, 1999, Life Sci., 64, (6-7) 449-455). La activación incrementada resultante de los receptores M3 lleva a la obstrucción aumentada de las vías respiratorias. Así, la identificación de antagonistas potentes del receptor muscarínico sería útil para

el tratamiento terapéutico de aquellos estados de enfermedad en donde la actividad potenciada del receptor M3 esté implicada. Efectivamente, las estrategias de tratamiento contemporáneas soportan actualmente el uso regular de broncodilatadores antagonistas de M3 como terapia de primera línea para pacientes COPD (Pauwels et al. 2001, Am Rev Respir Crit Care Med; 163:1256-1276).

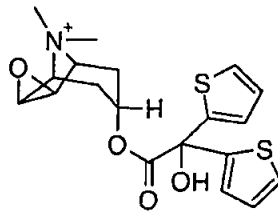
La incontinencia debido a la hipercontractibilidad de la vejiga también ha demostrado que está mediada a través de la estimulación incrementada de M3 mAChRs. De esta manera los antagonistas M3 mAChR pueden ser útiles como terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

A pesar del gran volumen de evidencia que soporta el uso de una terapia de receptor anti-muscarínico para el tratamiento de estados de enfermedad de las vías respiratorias, están en uso relativamente pocos compuestos anti-muscarínicos en la clínica para indicaciones pulmonares. De esta manera, se mantiene una necesidad para compuestos nuevos que sean capaces de causar el bloqueo en los receptores M3 muscarínicos, especialmente aquellos compuestos con una duración de acción larga, que permitan un régimen de dosis una vez al día. Ya que los receptores muscarínicos se distribuyen ampliamente a través del cuerpo, la capacidad para administrar fármacos anticolinérgicos directamente al tracto respiratorio es ventajosa ya que permite dosis menores del fármaco a

administrarse. El diseño y uso de fármacos tópicamente activos con una duración de acción larga y que se mantienen en el receptor o en el pulmón, permitiría la reducción de efectos colaterales indeseados que se apreciarán con la administración
5 sistémica de los mismos fármacos.

El tiotropium (Spiriva™) es un antagonista muscarínico de larga duración actualmente comercializado para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, administrado por la ruta inhalada.

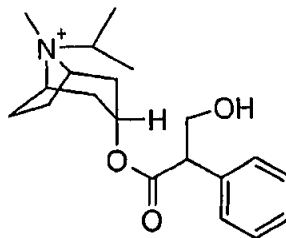
10



Tiotropium

15 Adicionalmente, el ipratropium es un antagonista muscarínico comercializado para el tratamiento de COPD.

20



Ipratropium

Chem. Pharm. Bull. 27(12) 3149-3152 (1979) y J. Pharm. Sci 69
(5) 534-537 (1980) describe derivados de purilo como que
poseen actividades tipo atropina. Med. Chem. Res 10 (9), 615-
25 633 (2001) describe isoxazoles y Δ^2 -isoxazolininas como

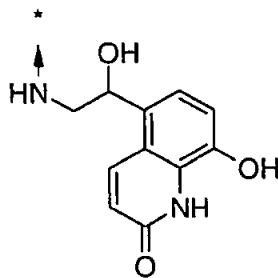
antagonistas muscarínicos.

W097/30994 describe oxadiazoles y tiadiazoles como antagonistas del receptor muscarínicos.

EP0323864 describes oxadiazoles ligados a un anillo mono-
5 o bicíclico como moduladores del receptor muscarínico.

La clase de agonistas del receptor adrenérgico β_2 es bien conocida. Muchos de los agonistas β_2 , en particular, agonistas β_2 de larga duración tales como salmeterol y formoterol, tienen un papel en el tratamiento del asma y COPD. Estos compuestos se administran también
10 generalmente por inhalación. Los compuestos actualmente bajo evaluación como agonistas β_2 de una vez al día se describen en Expert Opin. Investig. Drugs 14 (7), 775-783 (2005). Un farmacóforo agonsita de β_2 bien conocido es la porción:

15



También, se conoce en el arte las composiciones
20 farmacéuticas que contienen tanto un antagonista muscarínico como un agonista β_2 para usarse en el tratamiento de trastornos respiratorios. Por ejemplo, la US2005/0025718 describe un agonista β_2 en combinación con tiotropium, oxotropium, ipratropium y otros antagonistas muscarínicos;
25 W002/060532 describe la combinación de ipratropium con

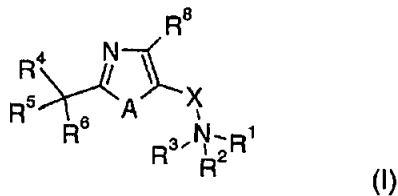
agonistas $\beta 2$ y WO02/060533 describe la combinación de oxotropium con agonistas $\beta 2$. Otras combinaciones antagonista M3/agonista $\beta 2$ se describen en WO04/105759 y WO03/087097.

También, se conocen en el arte compuestos que poseen actividad tanto antagonista como agonista $\beta 2$ del receptor muscarínico presente en la misma molécula. Tales moléculas bifuncionales proporcionan broncodilatación a través de dos modos separados de acción mientras poseen farmacocinéticos de molécula sencilla. Tal molécula deberá ser más fácil de formular para uso terapéutico en comparación con dos compuestos separados y deberá formularse más fácilmente con un tercer agente activo, por ejemplo un esteroide. Tales moléculas se describen en por ejemplo, WO04/074246, WO04/089892, WO05/111004, WO06/023457 y WO06/023460, todas las cuales usan diferentes radicales ligadores para ligar covalentemente el antagonista M3 al agonista $\beta 2$, lo que indica que la estructura del radical ligador no es crítica para conservar ambas actividades. Esto no es sorprendente ya que la molécula no requiere interactuar con los receptores M3 y $\beta 2$ simultáneamente.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



25 en donde

(I) R^1 es alquilo C_1-C_6 - o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$; $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-[AE1]C(O)O-R^7$, ó ; $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par libre, o alquilo C_1-C_6 ; o

(II) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan
5 forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un par libre o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-[AE2]C(O)O-R^7$; o $-Z-C(O)-R^7$; o

(III) R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo esta
10 substituido por un grupo $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$; $-Z-CO-NR^9R^{10}$; $-Z-NR^9-[AE3]C(O)O-R^7$; ó ; $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par libre, ó alquilo C_1-C_6 ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo,
15 heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo;

R^6 es $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , nitrilo, un grupo $CONR^8_2$ o un $[AE4]$ átomo de hidrógeno;

A es un átomo de azufre o de oxígeno;

X es un alquilenos, alquilenos o $[AE5]$ grupo alquilenos;

20 R^7 es un alquilo C_1-C_6 , arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C_1-C_8)-, heteroarilo(alquilo C_1-C_8), cicloalquilo o grupo heterocicloalquilo;

R^8 es alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno;

25 Z es un alquilenos C_1-C_{16} , alquilenos C_2-C_{16} ó $[AE6]$ grupo

alquinileno C₂-C₁₆;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, grupo cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, arilo(alquilo C₁-C₆), ó heteroarilo(alquilo C₁-C₆); o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, opcionalmente contiene un nitrógeno adicional o átomo de oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o profármaco del mismo.

En un subconjunto de los compuestos de la invención:

R¹ es alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno; R² es alquilo C₁-C₆, un átomo de hidrógeno o un grupo -Z-Y-R⁷ y R³ es un par libre o alquilo C₁-C₆, o

R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual se enlazan representan un anillo heterocicloalquilo, o R¹ y R³ junto con el nitrógeno al cual se enlazan representan un anillo heterocicloalquilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo;

R⁶ es -OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno;

A es un átomo de azufre o de oxígeno;

X es un grupo alquilenos, alquenileno o alquinileno;

Z es un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁷ es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo.

Se apreciará que el átomo de carbono al cual R⁴, R⁵ y R⁶
5 se enlazan puede ser un centro asimétrico de compuestos de la
invención, pueden ser en la forma de enantiómeros sencillos o
mezclas de enantiómeros.

Una clase preferida de compuestos de la invención
consiste de sales de amonio cuaternarias de la fórmula (I) en
10 donde el nitrógeno mostrado en la fórmula (I) es nitrógeno
cuaternario, llevando una carga positiva.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el
tratamiento o prevención de enfermedades en el cual la
activación de receptores muscarínicos se implican, por ejemplo
15 los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de una
variedad de indicaciones, incluyendo pero no limitado a
trastornos del tracto respiratorio tales como enfermedad
pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica de todos los
tipo (incluyendo disnea asociada a los mismos), asma (alérgica
20 o no alérgica; 'síndrome de sibilancia infantil'), síndrome de
distensión respiratoria aguda en adultos (ARDS), obstrucción
respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis
pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica, exacerbación
de hiperactividad en las vías respiratorias como consecuencia
25 a otras terapias de fármacos, particularmente otras terapias

de fármacos inhaladas, neumoconiosis (por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis and bisinosis); trastornos del tracto gastrointestinal tal como síndrome de intestino irritable, 5 colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales, convulsiones gastrointestinales o hiperanacinesia, diverticulitis, dolor acompañado de espasmos de musculatura lisa gastrointestinal; trastorno del tracto urinario acompañada de trastornos de micción incluyendo polaquisuria neurogénica, vejiga 10 neurogénica, enuresis nocturna, vejiga psicósomática, incontinencia asociada con espasmos de vejiga o cistitis crónica, urgencia urinaria o polaquisuria; mareos; y trastornos cardiovasculares tales como bradicardia de seno inducida vagalmente.

15 Para el tratamiento de afecciones respiratorias, la administración por inhalación será a menudo preferida, y en tales casos la administración de los compuestos (I), los cuales son sales de amonio cuaternarias serán a menudo preferidos. En muchos casos, la duración de acción de las 20 sales de amonio cuaternarias de la invención administradas por inhalación puede ser más de 12, o más de 24 horas durante la dosis típica. Para el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal y trastornos cardiovasculares, la administración por la ruta parenteral, usualmente la ruta 25 oral, puede ser preferida.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor M3 muscarínico está implicado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La figura 1 muestra los resultados obtenidos en este ensayo para el compuesto del Ejemplo 32 (0.1, 0.3 y 1 $\mu\text{g/kg}$ i.n.) 4 horas antes para broncoconstricción inducida por MCh (10 $\mu\text{g/kg}$ i.v.), y el compuesto de comparación tiotropium.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Mientras no se indique de otra manera los calificativos en el contexto en el cual se usan, los siguientes términos tienen el siguiente significado cuando se usan en la presente:

El "Acilo" significa un grupo -CO-alquilo en el cual el grupo alquilo es como se escribe en la presente. Los grupos de acilo ejemplares incluyen -COCH₃ y -COCH(CH₃)₂.

El "Acilamino" significa un grupo -NR-acilo en el cual NR y acilo son como se describen en la presente. Los grupos acilamino ejemplares incluyen -NHCOCH₃ y -N(CH₃)COCH₃.

El "Alcoxi" y "alquiloxi" significan un grupo -O-alquilo

en el cual el alquilo es como se describe a continuación. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi ($-\text{OCH}_3$) y etoxi ($-\text{OC}_2\text{H}_5$).

El "alcoxycarbonilo" significa un grupo $-\text{COO}-$ alquilo en el cual el alquilo es como se define a continuación. Los grupo alcoxycarbonilo ejemplares incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

El "Alquilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarbano saturado de cadena lineal o ramificada teniendo de 1 hasta 12, preferiblemente de 1 hasta 6 átomos de carbono, en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

El "Alquenilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarbano de cadena lineal o ramificada teniendo de 2 hasta 12, preferiblemente de 2 hasta 6, átomos de carbono y un enlace doble de carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, 1-propenilo, y 2-propenilo.

El "Alquilamino" significa un grupo $-\text{NH}-$ alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino y etilamino.

El "Alquilenio" significa un grupo alquilo en el cual el grupo alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquilenio ejemplares incluyen $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2-$.

El "Alquenilenio" significa un grupo alquenilo en el cual

el alquenilo es como se define anteriormente. Los grupos alquenileno ejemplares incluyen $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

El "Alquinileno" significa un grupo alquinilo en el cual el alquinilo se refiere a un grupo de hidrocarbano de cadena lineal o [AE7]ramificada teniendo de 2 hasta 12, preferiblemente 2 hasta 6 átomos de carbono y un enlace triple de carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquinileno ejemplares incluyen etinilo y propargilo.

El "Alquilsulfinilo" significa un grupo $-\text{SO}-$ alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. los grupos alquilsulfinilo ejemplares incluyen metilsulfinilo y etilsulfinilo.

El "Alquilsulfonilo" significa un grupo $-\text{SO}_2-$ alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquilsulfonilo ejemplares incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El "Alquiltio" significa un grupo $-\text{S}-$ alquilo en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio y etiltio.

El "Aminoacilo" significa un grupo $-\text{CO}-\text{NRR}$ en el cual R es como se describe en la presente. Los grupos aminoacilo ejemplares incluyen $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$.

El "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo- NH_2 en el cual el alquilo es como se describe anteriormente. Los grupos

aminoalquilo ejemplares $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

El "Aminosulfonilo" significa un grupo $-\text{SO}_2\text{-NRR}$ en el cual R es como se describe en la presente. Los grupos aminosulfonilo ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$.

5 El "Arilo" como un grupo o parte de un grupo denota una porción carbocíclica aromática monocíclica o multicíclica opcionalmente substituida de 6 hasta 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 hasta 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo. El grupo arilo se puede substituir por uno o
10 más grupos substituyentes.

El "Ariloalquilo" significa un grupo arilo-alquilo en el cual las porciones arilo y alquilo son como se describen anteriormente. Los grupos ariloalquilo preferidos contienen una porción alquilo C_{1-4} . Los grupos ariloalquilo ejemplares
15 incluyen bencilo, fenetilo y naftilenometilo.

El "Ariloalquiloxi" significa un grupo arilo-alquiloxi el cual las porciones arilo y alquiloxi son como se describen anteriormente. Los grupos ariloalquiloxi preferidos contienen una porción C_{1-4} . Los grupos ariloalquilo ejemplares incluyen
20 bencilooxi.

El "Cicloalquilo fusionado al arilo" significa un anillo arilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el cual el arilo y cicloalquilo son como se describen en la presente. Los grupos cicloalquilo fusionado al
25 arilo ejemplares incluyen tetrahidronaftilo e indanilo. Los

anillos arilo y cicloalquilo pueden cada uno ser substituido por uno o más grupos substituyentes. El grupo cicloalquilo fusionado al arilo se puede enlazar al restante del compuesto por cualquier átomo de carbono disponible.

5 El "Heterocicloalquilo fusionado a arilo" sinnifica un anillo arilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo heterocicloalquilo, en el cual el arilo y heterocicloalquilo son como se describen en la presente. Los grupos Heterocicloalquilo fusionado a arilo incluyen
10 tetrahydroquinolinilo, indolinilo, benzodioxinilo, benxodioxolilo, dihidrobenzofuranilo e isoindolonilo. Los anillos arilo y heterocicloalquilo pueden cada uno ser substituido por uno o más grupos substituyentes. El grupo heterocicloalquilo fusionado a arilo se puede enlazar al
15 restante del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

El "Ariloxi" significa un grupo -O-arilo en el cual el arilo es descrito anteriormente. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi.

20 El "amina cíclica" significa un sistema del anillo cicloalquilo monocíclico de 3 hasta 8 miembros opcionalmente substituido donde uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por nitrógeno, y el cual puede opcionalmente contener un heteroatomo adicional seleccionado de O, S ó NR
25 (donde R es como se escribe en la presente). Las aminas

cíclicas incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y N-metilpiperazina. El grupo de amina cíclica se puede substituir por uno o más grupos substituyentes.

El "Cicloalquilo" significa un sistema del anillo
5 bicíclico o monocíclico saturado opcionalmente substituido de 3 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 hasta 8 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 hasta 6 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y
10 cicloheptilo. El grupo cicloalquilo se puede substituir por uno o más grupos substituyentes.

El "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilo-
alquilo en el cual las porciones de cicloalquilo y alquilo son como se describen anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo
15 monocíclicos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

El "Dendrimero" significa un grupo básico multifuncional con un grupo ramificado enlazado a cada sitio funcional. Cada sitio ramificado se puede enlazar a otra molécula ramificada y
20 este proceso se puede repetir varias veces.

El "Dialquilamino" significa un grupo $-N(\text{alquilo})_2$ en el cual el alquilo es como se define anteriormente. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino y dietilamino.

El "Halo" o "halógeno" significan fluoro, cloro, bromo o
25 yodo. Los preferidos son fluoro o cloro.

El "haloalcoxi" significa un grupo -O-alquilo en el cual el alquilo se substituye por uno o mas átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen trifluorometoxi y difluorometoxi.

5 El "haloalquilo" significa un grupo alquilo el cual es substituido por uno o más átomos de halo. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen trifluorometilo.

El "Heteroarilo" como un grupo o parte de un grupo denota una porción orgánica multicíclica o monocíclica aromática
10 opcionalmente substituida de 5 hasta 14 átomos del anillo, preferiblemente de 5 hasta 10 átomos del anillo, en el cual uno o más de los átomos del anillo son elementos diferentes al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de tales grupos incluyen grupos benzimidazolilo,
15 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, 1,3,4-
20 tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El grupo heteroarilo se puede substituir por uno o más grupos substituyentes. El grupo heteroarilo se puede enlazar al restante del compuesto de la invención por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

25 El "Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroarilo-

alquilo en el cual las porciones de heteroarilo y alquilo son como se describen anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen una porción de alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo.

5 El "Heteroarilalquiloxi" significa un grupo heteroariloalquiloxi en el cual las porciones de heteroarilo y alquiloxi son como se describen anteriormente. Los grupos heteroariloalquiloxi preferidos contienen una porción de alquilo inferior. Los grupos heteroariloalquiloxi ejemplares
10 incluyen piridilmetiloxi.

El "Heteroariloxi" significa un grupo heteroariloxi en el cual el heteroarilo es como se describe anteriormente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridiloxi.

El "cicloalquilo fusionado al arilo" significa un grupo
15 heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el cual heteroarilo y cicloalquilo son como se describen anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo fusionado al arilo ejemplares incluyen tetrahydroquinolinilo y tetrahydrobenzofuranilo. Los anillos
20 heteroarilo y cicloalquilo pueden cada uno ser substituido por uno o más grupos substituyentes. El grupo cicloalquilo fusionado al heteroarilo se puede enlazar al restante del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

25 El "heterocicloalquilo fusionado al heteroarilo"

significa un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, fusionado a un grupo heterocicloalquilo, en el cual el heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo fusionado al heteroarilo ejemplares incluyen dihidrodioxinopiridinilo, dihidropirrolpiridinilo, dihidrofuranopiridinilo y dioxolopiridinilo. Los anillos heteroarilo y heterocicloalquilo pueden cada uno ser substituido por uno o más grupos substituyentes. El grupo heteroheterocicloalquilo fusionado al arilo se puede enlazar al restante del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

El "heterocicloalquilo" significa: (I) un grupo cicloalquilo opcionalmente substituido de 4 hasta 8 miembros del anillo los cuales contienen uno o más heteroátomos seleccionado de O, S ó NR; (II) un grupo cicloalquilo de 4 hasta 8 miembros del anillo los cuales contienen CONR y CONRCO (ejemplos de tales grupos incluyen succinimidilo y 2-oxopirrolidinil). El grupo heterocicloalquilo se puede substituir por uno o más grupos substituyentes. El grupo heterocicloalquilo se puede enlazar al restante del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

El "Heterocicloalquilalquilo" significa un grupo heterocicloalquilo-alquilo- en el cual las porciones heterocicloalquilo y alquilo son como se describen anteriormente.

El "alquilo inferior" como un grupo significa a menos que se especifique de otra manera, un grupo de hidrocarburo alifático el cual puede ser recto o ramificado teniendo de 1 hasta 4 átomos de carbono en la cadena, esto es, metilo, etilo, propilo(propilo o iso-propilo) o butilo (butilo, isobutilo o tert-butilo).

El "sulfonilo" significa un grupo SO_2 -alquilo en el cual el alquilo es como se escribe en la presente. Los grupos de sulfonilo ejemplares incluyen metanosulfonilo.

El "Sulfonilamino" significa un grupo -NR-sulfonilo en el cual R y sulfonilo son como se describen en la presente. Los grupos sulfonilamino ejemplares incluyen $\text{-NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$. El R significa alquilo, arilo, o heteroarilo como se describen en la presente.

La "Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológicamente o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición básica farmacéuticamente aceptables, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, y sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (I) donde un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, sales de adición básica farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyendo sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tal como, dietilamina, M-metil-

glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo lisina) y similares; (II) donde un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen
5 clorhídricos, bromhídricos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, fumaratos, succinatos y similares; (III) donde un compuesto contiene un contador de iones aceptable del grupo de amonio cuaternario que puede ser, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos,
10 metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos (tosilatos), fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, fumaratos, succinatos y similares.

Se entenderá que, como se usa en la presente, referente a
15 los compuestos de la invención se entiende para incluir también la sal farmacéuticamente aceptable.

El "Profármaco" se refiere a un compuesto el cual es convertido in vivo por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis, reducción u oxidación) a un compuesto de la
20 invención. Los grupos adecuados para formar pro-fármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª Ed. pp561-585 (2003) y en F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379. (1987)

Se entenderá que, como se usa en la presente, referente a
25 los compuestos de la invención se entiende para también

incluir las formas de profármaco.

El "saturado" pertenece a compuestos y/o grupos los cuales no tienen ningunos de los enlaces dobles de carbono-carbono o enlaces triples de carbono-carbono.

- 5 Los grupos cíclicos referidos anteriormente, por nombrar algunos, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heterocicloalquilo fusionado a heteroarilo y amina cíclica se
- 10 puede substituir por uno o más grupos substituyentes. Los grupos substituyentes opcionales adecuados incluyen acilo (por ejemplo $-\text{COCH}_3$), alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$), alcoxicarbonil (por ejemplo $-\text{COOCH}_3$), alquilamino (por ejemplo $-\text{NHCH}_3$), alquilsulfinilo (por ejemplo $-\text{SOCH}_3$), alquilsulfonilo (por
- 15 ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (por ejemplo $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, aminoacilo (por ejemplo $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), aminoalquilo (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), ariloalquilo (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ó $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), ciano, dialquilamino (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi (por ejemplo $-\text{OCF}_3$ ó $-\text{OCHF}_2$), haloalquilo (por ejemplo $-\text{CF}_3$),
- 20 alquilo (por ejemplo $-\text{CH}_3$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, arilo (opcionalmente substituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heteroarilo (opcionalmente substituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heterocicloalquilo, aminoacilo (por ejemplo $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$),
- 25 aminosulfonilo (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$), acilamino (por

ejemplo -NHCOCH_3), sulfonilamino (por ejemplo $\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$), heteroarilalquilo, amina cíclica (por ejemplo morfolina), ariloxi, heteroarilooxi, arilalquiloxi (por ejemplo benciloxi) y heteroarilalquiloxi.

5 Los grupos alquilenos o alquenilenos pueden ser opcionalmente substituidos. Los grupos substituyentes opcionales adecuados incluyen alcoxi (por ejemplo, -OCH_3), alquilamino (por ejemplo -NHCH_3), alquilsulfinilo (por ejemplo -SOCH_3), alquilsulfonilo (por ejemplo $\text{-SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (por
10 ejemplo -SCH_3), -NH_2 , aminoalquilo (por ejemplo $\text{-CH}_2\text{NH}_2$), arilalquilo (por ejemplo $\text{-CH}_2\text{Ph}$ ó $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), ciano, dialquilamino (por ejemplo $\text{-N(CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi (por ejemplo -OCF_3 ó -OCHF_2), haloalquilo (por ejemplo -CF_3), alquilo (por ejemplo -CH_3 ó $\text{-CH}_2\text{CH}_3$), -OH , -CHO , y -NO_2 .

15 Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitado a formas cis y trans, formas E y Z, formas R, S y meso, formas keto, y enol. Mientras no se indique de otra manera una
20 referencia a un compuesto particular incluyendo todos tales como formas isoméricas, incluyendo racémicas y otras mezclas del mismo. Donde tales isómeros apropiados se pueden separar de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de
25 recristalización).

Donde tales isómeros apropiados se pueden separar por la aplicación de adaptación de métodos conocidos (por ejemplo síntesis asimétricas).

5 Los grupos R^1 , R^2 y R^3

Hay tres combinaciones de grupos R^1 , R^2 y R^3

En combinación (I) R^1 es alquilo C_1 - C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ ó $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par libre, o alquilo C_1 - C_6 en cuyo caso el átomo de nitrógeno al cual se enlaza es un nitrógeno cuaternario y lleva una carga positiva.

En combinación (II) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un par libre (esto es el sustituyente R^2 está ausente) o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ ó $-Z-C(O)-R^7$. En este caso, por supuesto, cuando R^2 es diferente a un par libre, el átomo de nitrógeno al cual se enlaza es un nitrógeno cuaternario y lleva una carga positiva. En particular R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan pueden formar un anillo monocíclico de 3 hasta 7 átomos de anillo, en el cual los heteroátomos son nitrógeno. Los ejemplos de tales anillos incluyen azetidino, piperidino, piperazino, piperazino substituido con N tales como anillos metilpiperazino y pirrolidino.

En combinación (III) R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al

cual se enlazan forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo esta substituido por un grupo $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ ó $-Z-C(O)-R^7$ y R^3 es un par libre (esto es, el substituyente R^3 está ausente), o alquilo C_1-C_6 especialmente metilo. En particular R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan pueden formar un anillo monocíclico de 3 hasta 7 átomos del anillo, en el cual los heteroátomos son nitrógeno. Los ejemplos de tales anillos incluyen azetidínilo, piperidínilo, piperazínilo, Piperazínilo substituido con N tales como anillos metilpiperazínilo, y pirrolidínilo. Por supuesto, cuando R^3 es diferente a un par libre, el átomo de nitrógeno al cual se enlaza es un nitrógeno cuaternario y lleva una carga positiva.

Donde un grupo $-R^7$ ó $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, o un grupo $-Z-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-CO-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ o un grupo $-Z-CO_2-R^7$; esta presente en R^2 , o el anillo formado por R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual se enlazan:

Z puede ser, por ejemplo $-(CH_2)_{1-8}$ el ultimo siendo opcionalmente substituido en un máximo de tres carbonos en la cadena por metilo;

Y es un enlace ó $-O-$;

R^7 puede ser

El alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, etilo, n o isopropilo, n, sec o tertbutilo;

El arilo opcionalmente substituido tal como fenilo o

naftilo, o heterocicloalquilo fusionado al arilo tal como 3,4-metilenodioxifenil, 3,4-etilenodioxifenilo, o dihidrobenzofuranilo;

El heteroarilo opcionalmente substituido tal como
 5 piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo,
 10 tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo y indazolilo;

El arilo(alquilo C_1-C_6) opcionalmente substituido tal como aquellos en donde la parte arilo es cualquiera de los anteriores grupos arilo específicamente mencionados y la parte
 15 (alquilo C_1-C_6)- es $-CH_2-$ ó $-CH_2CH_2-$;

El cicloalquilo fusionado al arilo opcionalmente substituido tal como indanilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo;

El heteroarilo(alquilo C_1-C_8) opcionalmente substituido tal como aquellos en donde la parte heteroarilo es cualquiera
 20 de los anteriores grupos heteroarilo específicamente mencionados y la parte (alquilo C_1-C_6)- es $-CH_2-$ ó $-CH_2CH_2-$;

El cicloalquilo opcionalmente substituido tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o

El heterocicloalquilo(alquilo C_1-C_8-) opcionalmente
 25 substituido, tal como aquellos en donde la parte

heterocicloalquilo es azetidínilo, piperidínilo, piperazínilo, piperazínilo sustituido con N tal como metilpiperazínilo o pirrolidínilo y la parte (alquilo C₁-C₆) es -CH₂- ó -CH₂CH₂-;

R⁹ y R¹⁰ se pueden seleccionar independientemente de
 5 hidrógeno; alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo o n o isopropilo; o cualquiera de aquellos arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo o grupos arilo(alquilo C₁-C₈)- mencionados específicamente en la discusión de R⁷ arriba; o

10 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan pueden formar un anillo heterocíclico de 4-8 átomos del anillo, preferiblemente 4-6 átomos de anillo que opcionalmente contienen un nitrógeno adicional o átomo de oxígeno, tal como azetidínilo, piperidínilo, piperazínilo,
 15 piperazínilo sustituido con N tal como metilpiperazínilo, pirrolidínilo, morfolínilo, y tiomorfolínilo.

En una modalidad preferida de la invención, en el grupo -NR¹R²R³, R¹ es metilo o etilo, R² es -Z-NR⁹R¹⁰ o -Z-Y-R⁷ como se define y discute anteriormente, Y es un enlace ó -O- y -Z- es
 20 radical alquileno recto o ramificado ligado al nitrógeno y -NR⁹R¹⁰ ó -YR⁷ por una cadena de arriba de 16, por ejemplo arriba de 10, átomos de carbono, y R³ es metilo, de modo que el nitrógeno es cuaternario y lleva una carga positiva. En estos casos, R⁷ es preferiblemente un grupo lipofílico cíclico
 25 tal como fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo y R⁹

y R^{10} son como se define y discute anteriormente.

En otra modalidad preferida de la invención, en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^2 es $-Z-NR^9R^{10}$ ó $-Z-Y-R^7$ como se define y discute anteriormente, Y es un enlace ó $-O-$, y $-Z-$ es un radical alquileo recto o ramificado ligado al nitrógeno y $-NR^9R^{10}$ ó $-YR^7$ por una cadena de arriba de 16, por ejemplo arriba de 10, átomos de carbono, y R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos del anillo, preferiblemente 4-6 átomos del anillo que
 10 opcionalmente contiene un nitrógeno adicional o átomo de oxígeno, tal como azetidino, piperidino, piperazino, piperazino substituido con N tal como anillo metilpiperazino, pirrolidino, morfolino, o tiomorfolino, de modo que el nitrógeno es cuaternario y
 15 lleva una carga positiva. En estos casos, R^7 es preferiblemente un grupo lipofílico cíclico tal como fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo; R^9 y R^{10} son como se definen anteriormente. En un subconjunto de compuestos de esta modalidad, R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al cual se enlazan
 20 forman un anillo piperidino o pirrolidino.

Los grupos R^4 , R^5 y R^6

R^4 y R^5 se pueden seleccionar independientemente de cualquiera de aquellos arilo, heterocicloalquilo fusionado al
 25 arilo, cicloalquilo fusionado al arilo, heteroarilo, alquilo

C_1-C_6 , o grupos cicloalquilo específicamente mencionados en la
 discusión de R^5 arriba. R^6 puede ser $-OH$, un átomo de
 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 tal como metilo o etilo, alcoxi C_1-C_6
 tal como metoxi o etoxi, hidroxialquilo C_1-C_6 tal como
 5 hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $CONR^8_2$ en donde cada R^8 es
 independientemente alquilo C_1-C_6 tal como metilo o etilo, o un
 átomo de hidrógeno. Actualmente preferido es el caso donde R^6
 es $-OH$. Las combinaciones preferidas de R^4 y R^5 , especialmente
 cuando R^6 es $-OH$, incluyen aquellos en donde (I) cada uno
 10 de R^4 y R^5 es heteroarilo monocíclico opcionalmente
 substituido de 5 ó 6 átomos del anillo tal como
 piridilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo y
 específicamente tienilo como un 2-tienilo; (II) cada
 uno de R^4 y R^5 es fenilo opcionalmente substituido;
 15 (III) uno de R^4 y R^5 es fenilo opcionalmente
 substituido y el otro es cicloalquilo tal como
 ciclopropilo, ciclobutilo, o especialmente
 ciclopentilo o ciclohexilo; y (IV) uno de R^4 y R^5 es
 heteroarilo monocíclico opcionalmente substituido de 5
 20 ó 6 átomos del anillo tal como piridilo, tienilo, oxazolilo,
 tiazolilo, o furilo; y el otro es cicloalquilo tal como
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El anillo del átomo A

25 A puede ser un oxígeno o átomo de azufre.

El sustituyente R⁸

Aunque R⁸ puede ser alquilo C₁-C₆, tal como metilo o etilo, en la actualidad se prefiere que R⁸ es un átomo de hidrógeno.

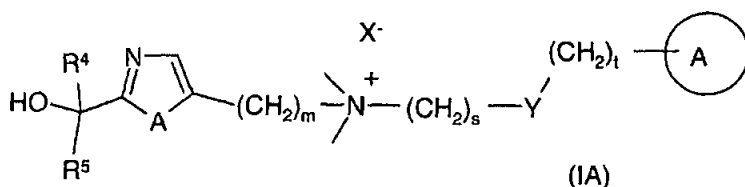
5

El Radical X

Aunque X puede ser un radical alquilenos, alquenileno o alquinileno, en la actualidad se prefiere que sea alquilenos, por ejemplo etileno o metileno.

10 Una subclase preferida de compuestos con la cual la invención se interesa consiste de aquellos de la fórmula (IA)

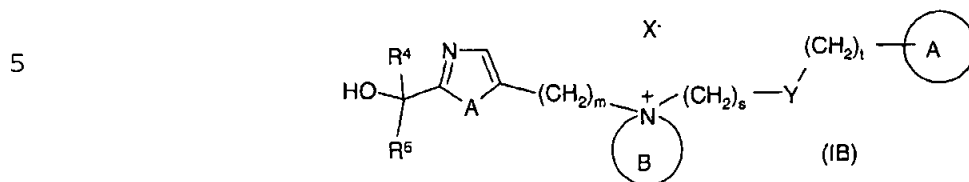
15



en donde A es -O- ó -S-; m es 1 ó 2; el anillo A es un anillo fenilo opcionalmente substituido, o anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo, o un sistema de anillo heterocicloalquilo fusionado al fenilo en donde el anillo heterocicloalquilo es anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo; R⁴ es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R⁵ es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 con la afección de que s+t no es mayor que 16; Y es

un enlace ó -O-, y X^- es anión farmacéuticamente aceptable.

Otra subclase preferida de compuestos con el cual la invención se interesa consiste de aquellos de la fórmula (IB)



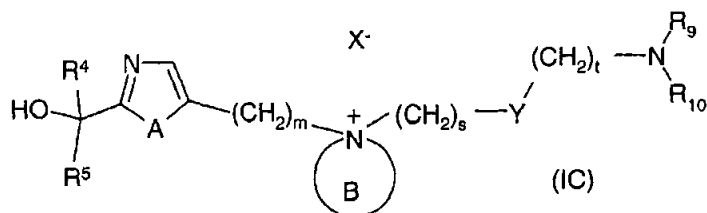
en donde A es -O- ó -S-; m es 1 ó 2; el anillo B es un anillo de pirrolidinio o piperidinio; el anillo A es un anillo de fenilo opcionalmente substituido, o anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo, o sistema de anillo heterocicloalquilo fusionado al fenilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo; R^4 es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^5 es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 con la afección de que s+t no es mayor que 16; Y es un enlace ó -O-, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

10

15

Otra subclase preferida de compuestos con la cual la invención se interesa consiste de aquellas de la fórmula (IC)

20



25 en donde A es -O- ó -S-; m es 1 ó 2; el anillo B es un anillo

pirrolidinio o piperidinio; R^4 es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^5 es fenilo; tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^9 y R^{10} son independientemente átomo de hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido
 5 o arilo, tal como fenilo opcionalmente sustituido; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 con la afección de que $s+t$ no es mayor que 16; Y es un enlace ó -O-, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

En los compuestos (IA) y (IB), en la actualidad se
 10 prefiere que el anillo A es (I) fenilo opcionalmente sustituido, en donde los substituyentes opcionales son seleccionado de alcoxi, halo especialmente fluoro o cloro, alquilo C_1-C_6 , aminoacilo C_1-C_3 , amino alquilo C_1-C_3 , y, o (II) un sistema del anillo heterocicloalquilo fusionado del fenilo
 15 en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo, tal como dihidrobenzofuranilo.

En cada una de las subclases (IA), (IB) e (IC), $s+t$ puede ser, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 y puede surgir de
 20 combinaciones adecuadas de t y s tal como donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7.

En los compuestos (IA) e (IB), una combinación preferida actualmente de t , Y e s es donde t es 0, s es 3, e Y es -O-. Una combinación adicional actualmente preferida es donde Y es
 25 un enlace y $s+t$ es 2, 3 ó 4.

En compuestos (IC) una combinación preferida actualmente de t, Y y s es donde Y es un enlace y s+t es 8, 9 ó 10.

Se apreciará que ciertas combinaciones de R⁴, R⁵ y R⁶ puede dar lugar a enantiómeros ópticos. En tales casos, ambos
 5 enantiómeros de la invención generalmente exhiben afinidad al receptor M₃, aunque un enantiómero es generalmente preferido en criterios de potencia en el receptor M₃ y/o selectividad en contra del receptor M₂. En algunas modalidades de la invención, la estereoquímica absoluta del enantiómero
 10 preferido es conocida. Por ejemplo, en una modalidad preferida R⁴ es un grupo fenilo; R⁵ es un grupo ciclohexilo o ciclopentilo; R⁶ es un grupo hidroxilo; y el átomo de carbono al cual se enlazan tiene la configuración absoluta R como se dicta por reglas Cahn-Ingold-Prelog.

15 Los Ejemplos de compuestos de la invención incluyen aquellos de los Ejemplos en la presente.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

Sales de [2-(Hidroxí-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

20 Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-fenetil-amonio

25 Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-metil-pent-3-enil)-amonio

MX

Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-dimetil-amonio

5 Sales de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amonio

Sales de [2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

Sales de 1-[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxi-propil)-pirrolidinio

10 Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenoxi-butil)-amonio

Sales de (2-Benciloxi-etil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

15 Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenil-butil)-amonio

Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio

Sales de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio

20 Sales de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenoxi-etil)-amonio

Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-p-toliloxi-propil)-amonio

25 Sales de [3-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

Sales de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio

Sales de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(8-metilamino-octil)-amonio

5 Sales de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[2-(4-metilaminometil-fenil)-etil]-amonio

Sales de {2-[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

10 Sales de {2-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

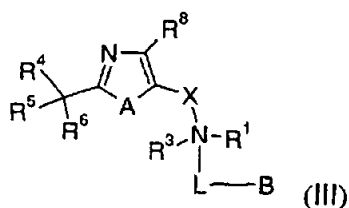
Sales de [2-(Hidroxidifenilmetil)tiazol-5-ilmetil]dimetil-(3-fenoxipropil)amonio

Sales de (3-Benciloxipropil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

15 Sales de [2-(4-Cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio

Como se refiere en el contexto a la sección anterior de los antecedentes de la invención anterior, los compuestos con actividad antagonista del receptor M3 dual y agonista del
 20 adrenoreceptor $\beta 2$ se conocen, y el tratamiento de enfermedad respiratoria con tales compuestos de actividad dual es una forma reconocida del tratamiento. La estrategia conocida para la provisión de compuestos con tales mecanismos de actividad dual es una ligadura covalente simple de un compuesto con
 25 actividad antagonista del receptor M3 a un compuesto con una

actividad agonista adrenoreceptor $\beta 2$. Tales conjugados covalentes de un compuesto (I) del agonista receptor M3 como se define y discute anteriormente y un agonista adrenoreceptor $\beta 2$ también forma parte de la invención. Por ejemplo, tales conjugados de actividad dual incluyen compuestos de la fórmula (I), como se define y discute anteriormente, modificada por reemplazar el grupo R^2 por un grupo L-B en donde L es un radical ligador y B es una porción que tiene actividad agonista adrenoreceptor $\beta 2$. Estructuralmente, tales conjugados de actividad dual se puede representar como en la fórmula (III):



15

en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son como se define y discute anteriormente en relación con los compuestos (I) de la invención, L es un radical ligador divalente y B es una porción que tiene actividad agonista adrenoreceptor $\beta 2$, tal como el farmacofor agonista $\beta 2$ se refiere anteriormente en el contexto a la sección de la invención. Tales compuestos (III) forman otro aspecto de la presente invención. Un ejemplo de tal compuesto es el Ejemplo No. 77 en la presente.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un

25

compuesto de la invención. Otros compuestos se pueden combinar con compuestos de esta invención para la preparación y tratamiento de enfermedades inflamatorias de pulmón. Así, la presente invención también se concierne con composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar trastornos de vías respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y uno o más de los otros agentes terapéuticos.

Otros compuestos se pueden combinar con compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias del pulmón. De acuerdo con la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describe en la presente anteriormente con uno o más anti-inflamatorios, broncodilador, antihistamina, descongestionante o agentes anti-tusivos, los agentes de la invención descrita aquí anteriormente y los agentes de combinación existen en la misma o diferente composiciones farmacéuticas, administrados separadamente o simultáneamente. Las combinaciones preferidas tendrían dos o tres composiciones farmacéuticas diferentes. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen:

Uno o más de los otros broncodilatadores tales como inhibidores PDE3;

Xantinas de metilo tales como teofillina;

Otros antagonistas el receptor muscarinico;

5 Un corticosteroide, por ejemplo propionato fluticasona, ciclesonida, furoato de mometasona o budesonida, o esteroides descritos en WO02/88167, WO02/12266, WO02/100879, WO02/00679, WO03/35668, WO03/48181 , WO03/62259, WO03/64445, WO03/72592, WO04/39827 y WO04/66920;

10 Un agonista del receptor glucocorticoide no esteroideal;

Un agonista adrenoreceptor β_2 , por ejemplo albuterol (salbutamol), salmeterol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, procaterol, carmoterol, indacaterol, formoterol, arformoterol, picumeterol, GSK-159797, GSK-597901, GSK-159802, 15 GSK-64244, GSK-678007, TA-2005 y también compuestos de EP1440966, JP05025045, WO93/18007, WO99/64035, US2002/0055651, US2005/0133417, US2005/5159448, WO00/075114, WO01/42193, WO01/83462, WO02/66422, WO02/70490, WO02/76933, WO03/24439, WO03/42160, WO03/42164, WO03/72539, WO03/91204, WO03/99764, 20 WO04/16578, WO04/016601 , WO04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO0439762, WO04/39766, WO04/45618, WO04/46083, WO04/71388, WO04/80964, EP1460064, WO04/087142, WO04/89892, EP01477167, US2004/0242622, US2004/0229904, WO04/108675, WO04/108676, WO05/033121, 25 WO05/040103, WO05/044787, WO04/071388, WO05/058299,

WO05/058867, WO05/065650, WO05/066140, WO05/070908,
 WO05/092840, WO05/092841, WO05/092860, WO05/092887,
 WO05/092861, WO05/090288, WO05/092087, WO05/080324,
 WO05/080313, US20050182091, US20050171147, WO05/092870,
 5 WO05/077361, DE10258695, WO05/111002, WO05/111005,
 WO05/110990, US2005/0272769 WO05/110359, WO05/121065,
 US2006/0019991 , WO06/016245, WO06/014704, WO06/031556,
 WO06/032627, US2006/0106075, US2006/0106213, WO06/051373,
 WO06/056471 ;

10 Un modulador de leucotrieno, por ejemplo montelukast,
 zafirlukast o pranlukast; inhibidores de proteasa, tal como
 inhibidores de la matriz metaloproteasa por ejemplo MMP12 e
 inhibidores TACE tal como marimastat, DPC-333, GW-3333;

Los inhibidores de elastasa de neutrofilo humano, tal
 15 como sivelestat y aquellos descritos en WO04/043942,
 WO05/021509, WO05/021512, WO05/026123, WO05/026124,
 WO04/024700, WO04/024701, WO04/020410, WO04/020412,
 WO05/080372, WO05/082863, WO05/082864, WO03/053930;

Los inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4), por ejemplo
 20 roflumilast, arofilino, cilomilast, ONO-6126 ó IC-485;

Inhibidores fosfodiesterasa-7;

Un agente antitusivo, tal como codeina o dextramorfano;

Inhibidores de cinasa, particularmente inhibidores de
 MAPCinasa P38;

25 Antagonistas P2X7;

Inhibidores iNOS;

Un agente anti-inflamatorio no esteroideal (NSAID), por ejemplo ibuprofen o cetoprofeno;

Un antagonista del receptor de dopamina;

5 Inhibidores TNF- α , por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF, tal como Enbrel;

Agonistas A2a tal como aquellos descritos en EP1052264 y EP1241176;

10 Antagonistas A2b tal como aquellos descritos en WO2002/42298;

Los moduladores de la función del receptor de quemocina, por ejemplo antagonistas de CCR1, CCR2, CCR3, CXCR2, CXCR3, CX3CR1 y CCR8, tal como SB-332235, SB-656933, SB-265610, SB-
15 225002, MCP-1(9-76), RS-504393, MLN-1202, INCB-3284;

Los compuestos los cuales modulan la acción de receptores prostanoides, por ejemplo un PGD₂ (DP1 ó CRTH2), o un antagonista A₂ tromboxano por ejemplo ramatrobant;

Los Compuestos los cuales modulan la función Th1 ó Th2, por ejemplo, agonista PPAR; antagonista del receptor 1 Interleucina, tal como Kineret;

Agonistas de interleucina 10, tal como lodecacina;

Inhibidores de reductasa HMG-CoA (estatinas); por ejemplo rosuvastatina, mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina y fluvastatina;

Reguladores de moco tales como INS-37217, diquaafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956, gefitinib;

Agentes Antiinfecciosos (antibiótico ó antiviral), y fármacos antialérgico incluyendo, pero no limitado a, anti-
5 histaminas.

La relación en peso de los primeros y segundos ingredientes activos puede ser variada y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, una dosis efectiva de cada uno se usará.

10 Cualquier ruta adecuada de administración se puede emplear para proporcionar a un mamífero, especialmente un humano, con una dosificación efectiva de un compuesto de la presente invención, en uso terapéutico, el compuesto activo se puede administrar por cualquier ruta conveniente, adecuada o
15 efectiva. Las rutas adecuadas de administración son conocidas por aquellos de habilidad en el arte, e incluyen oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar.

La magnitud de dosis profiláctica o terapéutica de un
20 compuesto de la invención, por supuesto, variará dependiendo de un rango de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que se usa, la edad, peso corporal, dieta, salud general y sexo del paciente, tiempo de administración, la vía de administración, la ruta de excreción, el uso de cualquiera
25 de los otros fármacos, y la severidad de la enfermedad en

tratamiento. En general, el rango de dosis diaria para inhalación recaerá dentro del rango de alrededor de 0.1 μ g hasta alrededor de 10 mg por kg de peso corporal de un humano, preferiblemente 0.1 μ g hasta alrededor de 0.5 mg por kg, y más
5 preferiblemente 0.1 μ g hasta 50 μ g por kg, en dosis sencilla o dividida. Por otro lado, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos. Las composiciones adecuadas para administración por inhalación se conocen, y pueden incluir portadores y/o diluyentes que son conocidos para uso
10 en tales composiciones. La composición puede contener 0.01 - 99% por peso del compuesto activo. Preferiblemente, una unidad de dosis comprende el compuesto activo en una cantidad de 1 μ g hasta 10 mg. Para administración oral las dosis adecuadas son 10 μ g por kg hasta 100mg por kg, preferiblemente 40 μ g por kg
15 hasta 4 mg por kg.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como una composición farmacéutica, se intenta para
20 abarcar un producto que comprende los ingredientes activos, y el ingrediente inerte (excipientes farmacéuticamente aceptables) que hacen al portador, así como cualquier producto el cual resulta, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la
25 disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de

reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha por administrar un compuesto de la invención, ingredientes activos adicionales, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y también pueden contener un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sal farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptable o ácidas incluyendo bases inorgánicas o ácidas y bases orgánicas o ácidas, y sales de compuestos de amonio cuaternarios con contador de iones farmacéuticamente aceptable.

Para suministro por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en la forma de micropartículas. Se pueden separar por una variedad de técnicas, incluyendo rociador secado, rociado congelado y micronización.

A modo de ejemplo, una composición de la invención se puede separar como una suspensión para suministrar un nebulizador o como un aerosol en un propelente líquido, por ejemplo para uso en un inhalador de dosis medio presurizado

(PMDI). Los propelentes adecuados para uso en un PMDI son conocidos por aquellos de habilidad, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{F}_2$) e isobutano.

En una modalidad preferida de la invención, una
5 composición de la invención está en forma de polvo seco, para liberación usando un inhalador de polvo seco (DPI). Muchos tipos de DPI se conocen.

Las micropartículas para liberación por administración se pueden formular con excipientes que ayudan a la entrega y
10 liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas se pueden formular con grandes partículas portadoras que ayudan a la corriente del DPI en el pulmón. Las partículas portadoras adecuadas se conocen, e incluyen partículas de lactosa; estas pueden tener un diámetro
15 aerodinámico medio de masa de mayor que $90\ \mu\text{m}$.

En el caso de una formulación basada en aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención 24 mg / depósito
Lecitina, NF Liq. Cone. 1.2 mg / depósito
20 Triclorofluorometano, NF 4.025 g / depósito
Diclorodifluorometano, NF 12.15 g / depósito.

Los compuestos activos se pueden dosificar como se describe dependiendo del sistema inhalador usado. En
adición a los compuestos activos, las formas de
25 administración pueden adicionalmente contener excipientes,

tal como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo Frigen en el caso de aerosoles medios), sustancias activas de tensoactivos, emulsificadores, estabilizadores, conservadores, saborizantes, rellenos (por ejemplo lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, si es apropiado, compuestos activos adicionales.

Para los propósitos de inhalación, un gran número de sistemas están disponibles con los cuales los aerosoles de tamaño de partícula óptimo se pueden generar y administrar, usando una técnica de inhalación la cual es apropiada para el paciente. En adición al uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y contenedores en forma de pera (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un rocío por soplado (Autohaler®), para aerosoles medios, en particular en el caso de inhaladores de polvos, un número de soluciones técnicas están disponibles (por ejemplo Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores por ejemplo como se describen EP-A-0505321). Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden entregar en dispositivos multi-cámara así permitiendo para liberación de agentes de combinación.

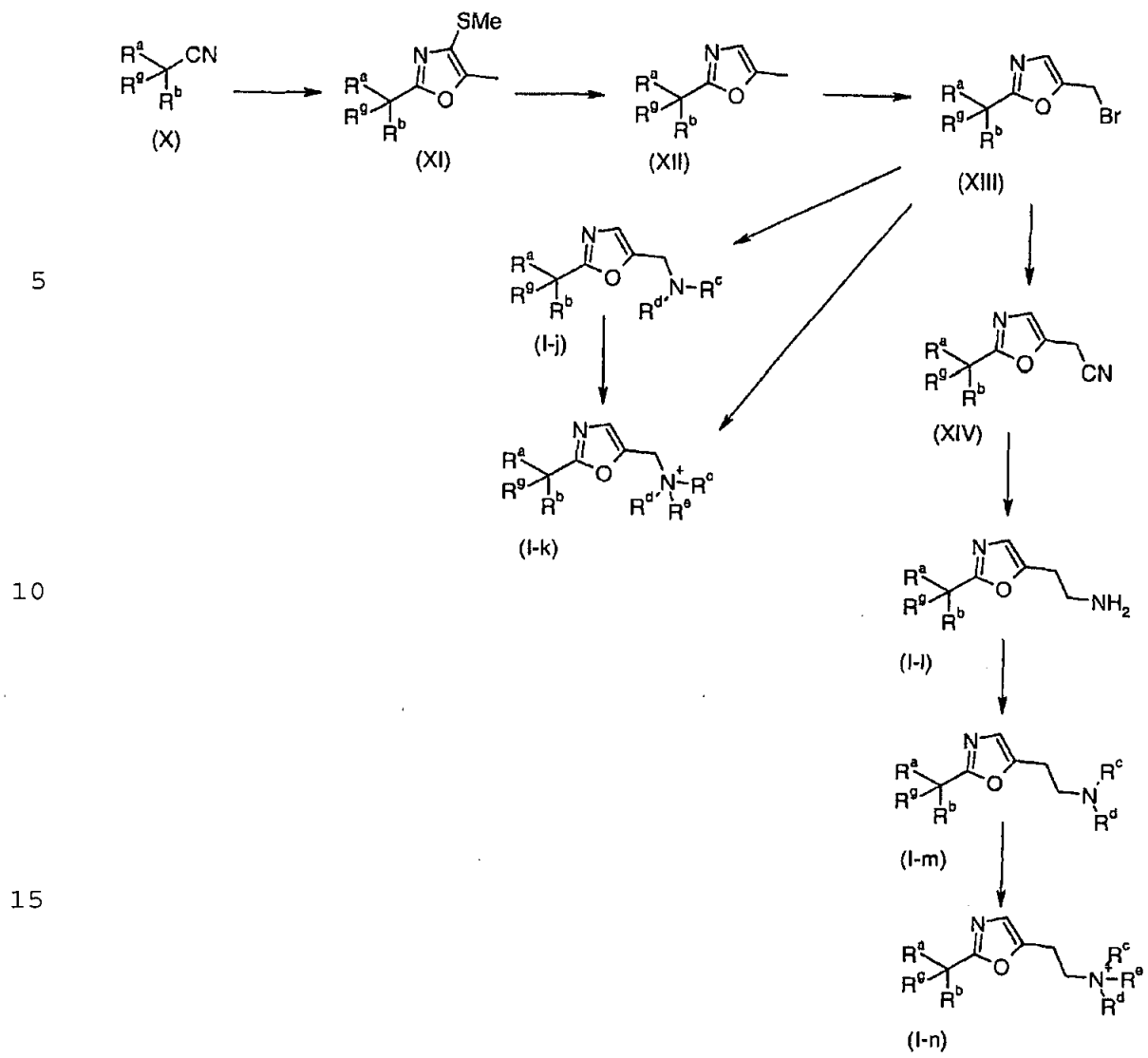
Métodos de Síntesis

Los compuestos de la invención de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, usando materiales

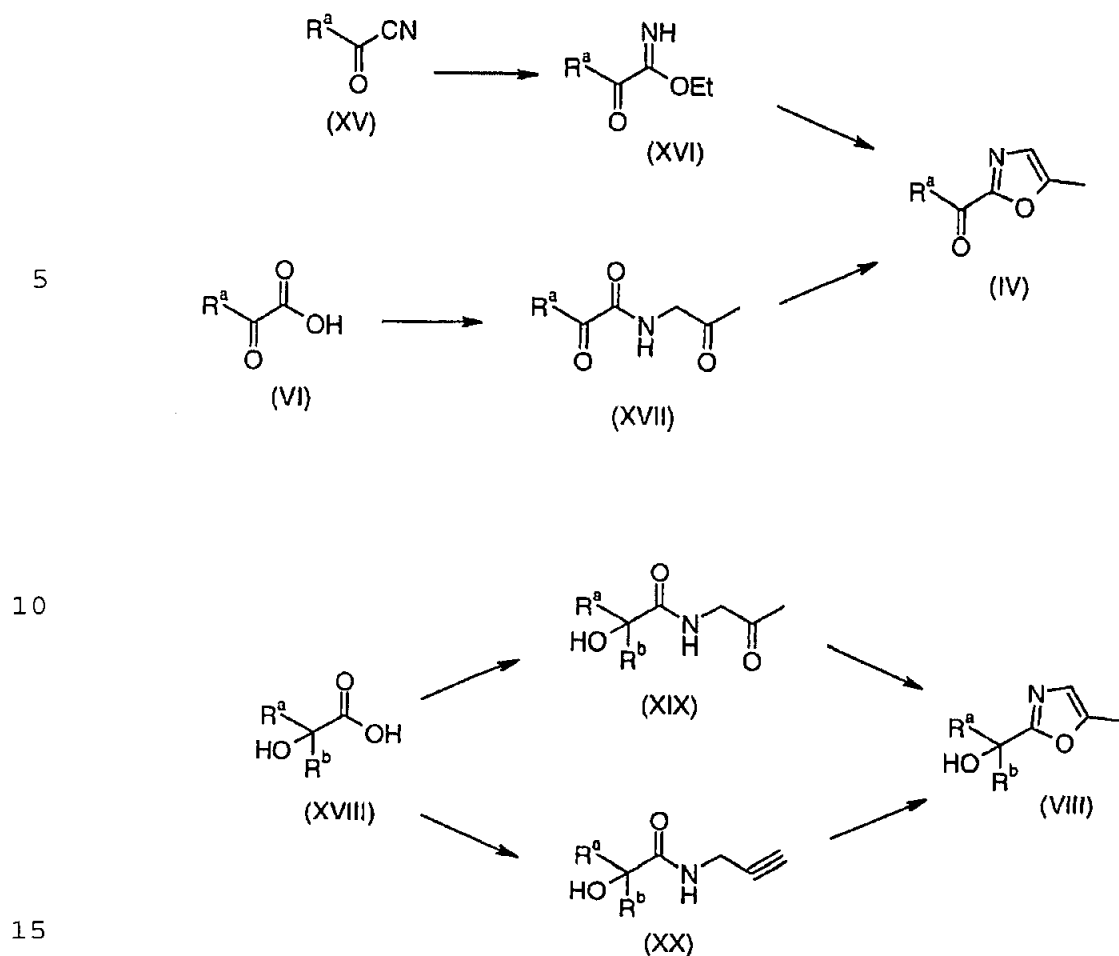
apropiados, y se ejemplifican además por los siguientes ejemplos específicos. Adicionalmente, al utilizar los procedimientos descritos con la descripción contenida en la presente, alguien de experiencia ordinaria en la técnica puede
5 fácilmente preparar compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en la presente. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no son, sin embargo, contruidos para formar solamente el género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la
10 preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica apreciarán fácilmente que las variaciones conocidas de las afecciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden usar para preparar estos compuestos.

15 Los compuestos de la invención se pueden aislar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas descritas previamente en la presente arriba. Esto puede ser necesario para proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxi) en
20 intermediarios usados en la preparación de compuestos de la invención para evitar su participación indeseada en una reacción que lleva a la formación de los compuestos.

Los grupos protectores convencionales, por ejemplo aquellos descritos por T. W. Greene and P. G. M. Wuts in
25 "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons,

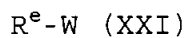


Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3

Los compuestos de la fórmula(I-b) en donde R^c , R^d y R^e son como se definen para R^1 , R^2 y R^3 y no son un átomo de hidrógeno se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-a) por reacción con un agente alquilante de la fórmula(XXI):

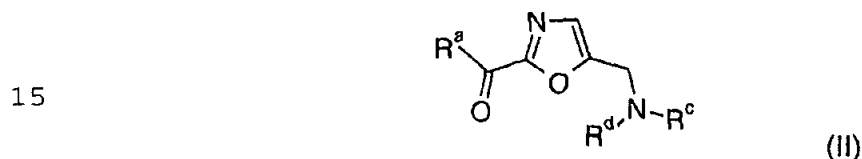


en donde W es un grupo de partida tales como halógeno, tosilato, mesilato. La reacción se puede llevar a cabo en un rango de solventes, preferiblemente DMF, cloroformo o

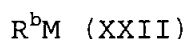
acetonitrilo a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente. En una manera similar, los compuestos de la fórmula (I-e), (I-g), (I-i), (I-k) y (I-n) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-d), (I-f), (I-h),
 5 (I-j) y (I-m) respectivamente.

Se apreciará que algunos compuestos pueden contener un centro quiral y así existir en formas enantioméricas las cuales se pueden separar por técnicas de CLAR preparativa quiral usando afecciones conocidas para aquellos de
 10 experiencia ordinaria en la técnica y se ejemplifica a continuación.

Los compuestos de la fórmula general (I-a) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (II):



por reacción con un compuesto de la fórmula general (XXII):



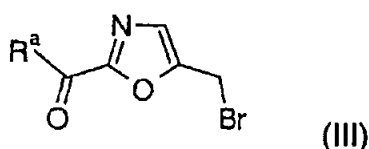
en donde R^a y R^b son como se definen para R^4 y R^5 en la
 20 fórmula general (I) y M representa un contraión metálico tales como Li o MgBr. La reacción puede tomar lugar en un solvente orgánico aprótico tales como THF o dietil éter a un rango de temperaturas, preferiblemente entre -78°C y la temperatura a reflujo del solvente.

25 Los compuestos de la fórmula general (XXII) son bien

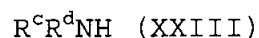
conocidos en la técnica y están fácilmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula general (II) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (III):

5



por reacción con una amina de la fórmula (XXIII):



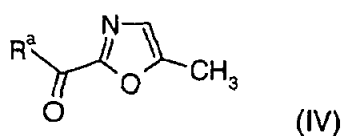
10

en donde R^c y R^d son como se definen para R^1 y R^2 en la fórmula general (I). La reacción se lleva a cabo en un rango de solventes, preferiblemente THF/DCM a un rango de temperaturas, preferiblemente entre 0 y 100°C.

Los compuestos de la fórmula general (XXIII) son bien conocidos en la técnica y se pueden preparar por métodos conocidos, o están comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (IV):

20

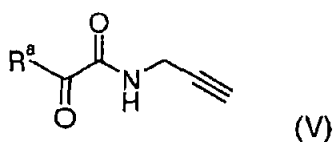


por reacción con un agente de bromación tal como N-bromosuccinimida en presencia de un iniciador radical tales como AIBN o peróxido de benzoilo. La reacción se puede llevar a cabo en solventes adecuados, tales como CCl_4 , a un rango de

temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura a reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (V):

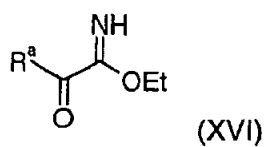
5



por reacción con un ácido tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico o trifluorometansulfónico en un rango de
10 solventes tales como THF, DCM, agua, y preferiblemente 1,4-dioxan a un rango de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura a reflujo del solvente.

Alternativamente los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (V) por ciclización
15 catalizada por paladio usando catalizador de paladio tales como bis(dibencilidenacetona)paladio en presencia de un ligando tales como trifenilfosfina y una base tales como tert-butoxido de sodio en un solvente tales como THF desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

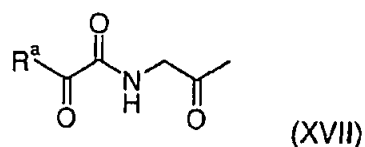
20 Alternativamente los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XVI):



25 de acuerdo conl método descrito en J. Chem. Soc. 1948,

1960. Los compuestos de la fórmula general (XVI) se conocen en la técnica y se pueden preparar por métodos conocidos tales como aquellos descritos en Tetrahedron 2002, 58(14), 2813.

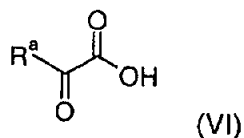
Alternativamente los compuestos de la fórmula (IV) se
5 pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XVII):



de acuerdo conl método descrito en J. Org. Chem., 1938,
10 2, 319. Los compuestos de la fórmula general (XVII) son bien conocidos en la técnica y se pueden preparar por métodos conocidos tales como aquellos descritos en GB2214180.

Los compuestos de la fórmula general (V) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (VI):

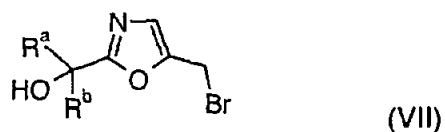
15



por reacción con propargilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tales como DCC/HOBt o muchas otras
20 metodologías de acoplamiento conocidas. Alternativamente los compuestos de la fórmula (VI) se pueden convertir a, por ejemplo, el cloruro ácido y formación de amida efectuada opcionalmente en presencia de una base no nucleofílica adecuado y el solvente compatible bajo afecciones bien
25 conocidas. Los compuestos de la fórmula general (VI) están

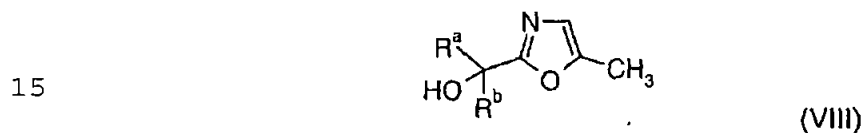
fácilmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos.

Alternativamente los compuestos de la fórmula general (I-a) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (VII):



de acuerdo con métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) de los compuestos de la fórmula (III)

Los compuestos de la fórmula general (VII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (VIII):

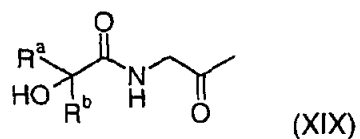


de acuerdo con métodos similares a aquellos usados para preparar los compuestos de la fórmula (III) de los compuestos de la fórmula (IV) como se describen arriba.

Los compuestos de la fórmula general (VIII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (IV) usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a) de los compuestos de la fórmula (II).

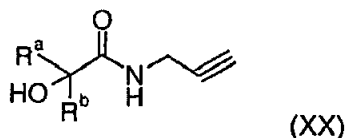
Alternativamente los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula

(XIX) :



5 Al usar los métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (IV) de los compuestos de la fórmula (XVII). Los compuestos de la fórmula general (XIX) se pueden preparar por métodos conocidos tales como aquellos descritos en GB2214180.

10 Alternativamente los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XX) :



15 usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (IV) de los compuestos de la fórmula (V).

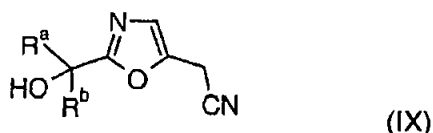
Los compuestos de la fórmula general (XX) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XVIII) usando
20 métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (V) de los compuestos de la fórmula (VI).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I-b) se pueden preparar directamente de los compuestos de la fórmula (VII) por cuaternización con una amina terciaria adecuadamente
25 substituida como se describe arriba.

Alternativamente los compuestos de la fórmula (I-a) en donde $-NR^cR^d$ es una amina secundaria (esto es uno de R^c o R^d es un átomo de hidrógeno) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-a) en donde $-NR^cR^d$ es un grupo $-NH_2$ por alquilación reductiva con un aldehído adecuadamente substituido. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tales como cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio en un rango de solventes orgánicos, preferiblemente dicloroetano.

Los compuestos de la fórmula (I-d) y (I-e) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-c) por métodos de alquilación o alquilación reductiva como se describen arriba y de acuerdo con los métodos estándar bien conocidos para aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I-c) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (IX):



por reacción con un agente reductor tales como hidruro de litio aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, o borano en un rango de solventes apróticos tales como dietil éter, o THF o preferiblemente por hidrogenación en presencia de un catalizador tales como Níquel Raney en un solvente adecuado tales como EtOAc o EtOH a un rango de temperaturas desde temperatura ambiente

hasta la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula general (IX) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (VIII) por reacción con una fuente de cianuro de ión tales como cianohidrina de acetona o un cianuro inorgánico, preferiblemente cianuro de sodio, en presencia de una base no nucleofílica tal como guanidina de tetrametilo, en un rango de solventes, preferiblemente etanol, a un rango de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura a reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (I-f) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-a) por reacción con un agente reductor tal como trietilsilano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal como DCM desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (I-h) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-a) por reacción con un agente alquilante de la fórmula (XXIV):

R^fY (XXIV)

en donde R^f es como se define para R^6 en la fórmula general (I) e Y es un grupo de partida tales como halógeno, tosilato, mesilato. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente tal como THF desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula general (I-m) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (I-l) usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-d) de los compuestos de la fórmula (I-c).

Los compuestos de la fórmula general (I-l) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XIV) usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-c) de los compuestos de la fórmula (IX).

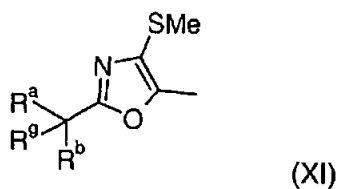
Los compuestos de la fórmula general (XIV) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XIII) usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (IX) de los compuestos de la fórmula (VII).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I-k) se pueden preparar directamente de los compuestos de la fórmula (XIII) por cuaternización con una amina terciaria adecuadamente substituida como se describe arriba.

Los compuestos de la fórmula general (I-j) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XIII) usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a) de los compuestos de la fórmula (VII).

Los compuestos de la fórmula general (XIII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XII) usando métodos descritos arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula (III) de los compuestos de la fórmula (IV).

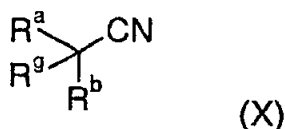
5 Los compuestos de la fórmula general (XII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (XI):



10

por reacción con un agente reductor tal como Níquel Raney en un solvente tal como etanol a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente de acuerdo conl método descrito en J. Org. Chem. 15 2006, 71(8), 3026.

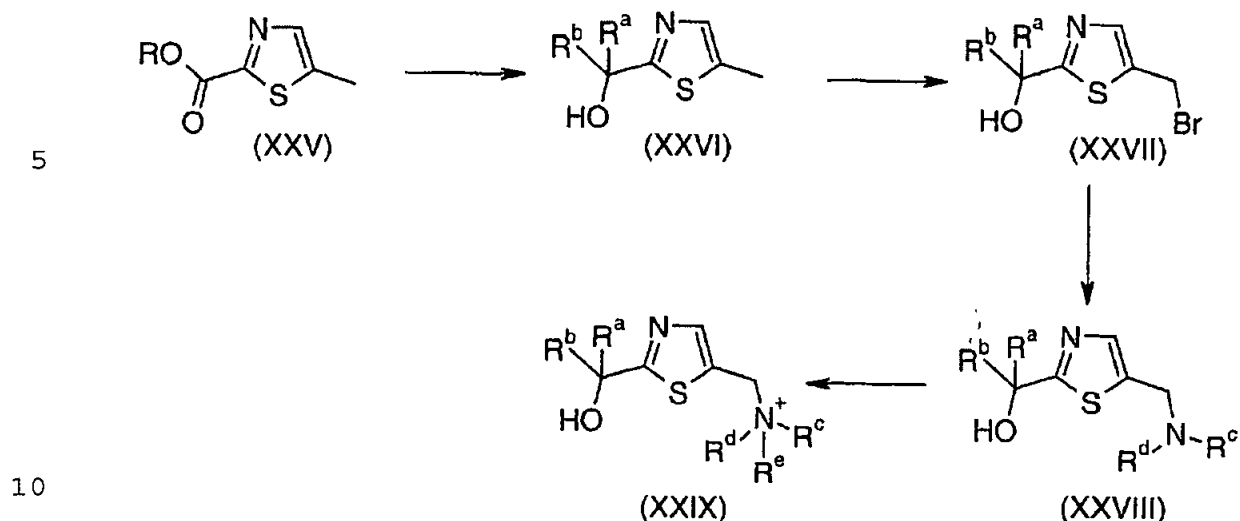
Los compuestos de la fórmula general (XI) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula general (X):



20 por reacción con 1-(metiltio)acetona en presencia de anhídrido trifluorometansulfónico en un solvente tales como DCM a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente de acuerdo conl método descrito en J. Org. Chem. 2006, 71(8), 3026.

25 Los compuestos de la fórmula general (X) son bien

conocidos en la técnica y se pueden preparar por métodos conocidos, o están comercialmente disponibles.



Esquema de reacción 4

Los compuestos de la fórmula (XXIX) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XXVI) al emplear una secuencia similar de reacciones como se usan para preparar los compuestos la fórmula (I-b) de los compuestos de la fórmula (VIII) en el Esquema de reacción 1 anterior.

Los compuestos de la fórmula (XXVI) en donde R^a y R^b son los mismos se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XXV) donde R es un grupo alquilo adecuado (tales como etilo o metilo) por tratamiento con un reactivo organometálico apropiado tal como un reactivo Grignard, en un solvente adecuado tales como THF o dietil éter. Los compuestos de la fórmula (XXVI) en donde R^a y R^b son disimilares se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (XXV) al convertir a

una amina intermediaria, preferiblemente una amida Weinreb, y se lleva a cabo la introducción de R^a y R^b a través de sus reactivos organometálicos respectivos de una manera en etapas.

Los compuestos de la fórmula (XXV) se conocen en la - por ejemplo, Helv. Chim. Acta 1946, 29, 1957.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran la invención.

Detalles Experimentales Generales:

10 Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno salvo que se especifique de otra manera.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de resonancia triple de
15 detección inversa de 5mm que opera a 400MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de resonancia triple de detección inversa de 5mm que opera a 400MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia doble de 5mm estándar que
20 oepra a 300MHz. Los cambios se dan en ppm con relación al tetrametilsilano.

Donde los productos se purificaron por cromatografía de columna, 'sílice instantáneo' se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0.035 hasta 0.070 mm (malla 220 hasta 440) (por
25 ejemplo, gel de sílice Fluka 60), y una presión aplicada de

nitrógeno hasta 10 p.s.i (25.4 kg/cm²) lo que acelera la columna de elusión. Donde se ha usado cromatografía de capa delgada (CCD), se refiere a CCD en gel de sílice usando placas, típicamente 3 x 6 cm de gel de sílice en placas de papel aluminio con un indicador de fluorescencia (254 nm), (por ejemplo, Fluka 60778). Todos los solvente y reactivos comerciales se usaron como se recibieron.

Todos los compuestos que contienen centros básicos, que se purificaron por CLAR, se obtuvieron como la sal TFA salvo que se establezca de otra manera.

Condiciones CLAR preparativas:

Columna de fase inversa C18 (100 x 22.5 mm i.d columna Genesis con 7 µm tamaño de partícula). Detección UV a 230 nm.

Sistema CL/EM

Los sistemas de espectroscopía de masa de cromatografía líquida (CL/EM) usados:

20

Método CL-EM 1

CLT Waters Platform con una columna de fase inversa C18 (100 x 3.0 mm Higgins Clipeus con 5 µm tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
	0.00	1.0	95	5
	1.00	1.0	95	5
	15.00	1.0	5	95
5	20.00	1.0	5	95
	22.00	1.0	95	5
	25.00	1.0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (100 µl partido para EM con detector
10 UV en línea a 254nm) Método de ionización EM - Electroroció
(ión positivo)

Método CL-EM 2

CL Waters Platform con una columna de fase inversa C18
15 (30 x 4.6 mm Phenomenex Luna 3 µm tamaño de partícula),
elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B: acetonitrilo
+ ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
20	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5
	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

145

Detección - EM, ELS, UV (100 µl partido para EM con detector UV en línea)

Método de ionización EM - Electroroció (ión positivo y negativo)

5

Método CL-EM 3

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18 (30 x 4.6 mm Phenomenex Luna 3 µm tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: acetonitrilo +
10 ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5
15	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (100 µl partido para EM con detector
20 UV en línea) Método de ionización EM - Electroroció (ión positivo y negativo)

Método CL-EM 4

Waters ZMD con una columna de fase inversa C18 (30 x 4.6
25 mm i.d. Phenomenex Luna con 3 µm tamaño de partícula), elución

con solvente A (agua con ácido fórmico al 0.1%) y solvente B (acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 %). Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo mL/min	%A	%B
5	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5
	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

10

Detección - EM, ELS, UV (200 μ L/min partido para EM con detección Waters 996 DAD en línea).

Método de ionización EM - Electrorrocío (ión positivo y negativo).

15 Método CL-EM 5

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18 (100 x 3.0 mm Higgins Clipseus con 5 μ m tamaño de partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

20

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
	0.00	1.0	95	5
	1.00	1.0	95	5
	15.00	1.0	5	95
25	20.00	1.0	5	95

22.00	1.0	95	5
25.00	1.0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (100 μ l partido para EM con detector
 5 UV en línea a 254nm) Método de ionización EM - Electrorocío
 (ión positivo)

Método CL-EM 6

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18
 10 (100 x 3.0 mm Higgins Clipeus con 5 μ m de tamaño de
 partícula), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1 %; B:
 acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
15	0.00	1.0	95	5
	1.00	1.0	95	5
	15.00	1.0	5	95
	20.00	1.0	5	95
	22.00	1.0	95	5
20	25.00	1.0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (100 μ l partido para EM con detector
 UV en línea a 254nm) Método de ionización EM - Electrorocío
 (ión positivo)

Abreviaturas usadas en la sección experimental:

DCM = diclorometano

DIPEA = di-isopropiletilamina

DMAP = dimetilaminopiridina

5 DMF = dimetilformamida

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

IMS = destilado metilado industrial

MeOH = metanol

10 TA = temperatura ambiente

Tr = tiempo de retención

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

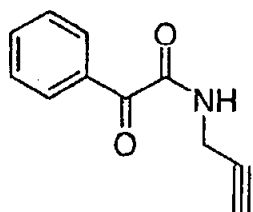
Sat = saturado

15

Preparación de intermediarios

Intermediario 1

20



2-Oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida. (V): $R^a = Ph$

Cloruro de oxalilo (6.1 g, 48 mmol) se agregó a una
solución de ácido fenilglioxílico (6.0 g, 40mmol) y 3 gotas de
25 DMF en DCM seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a

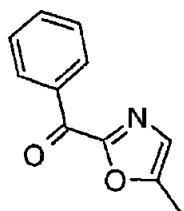
temperatura ambiente durante 3 horas luego el solvente se
 removi6. El residuo se tom6 en DCM seco (50 ml) y la soluci6n
 se enfri6 a 0°C. Una mezcla de propargilo de amina (2.2 g, 40
 mmol) y trietilamina (4.05 g, 40 mmol) se agreg6
 5 cuidadosamente durante un periodo de 10 minutos luego la
 mezcla se permiti6 hasta entibiar a temperatura ambiente. La
 agitaci6n se continu6 durante 2.5 horas luego agua (10 ml) se
 agreg6. La mezcla se lav6 con HCl 1 M (2x20ml), carbonato
 10 6cido de sodio saturado (ac.) (2x20ml) luego salmuera. La fase
 org6nica se sec6 luego (Na₂SO₄) y el solvente se removi6. El
 residuo se cristaliz6 de ciclohexano para proporcionar el
 producto como un s6lido caf6 ligero.

Rendimiento: 5.75 g, 76%

CL-EM (M6todo 3): Tr 2.47 min, m/z 188 [MH⁺].

15

Intermediario 2



20

(5-Metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (IV): R^a = Ph

El 6cido metansulf6nico (10 g, 104mmol) se agreg6 gota a gota
 a una soluci6n de 2-oxo- 2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida
 (Intermediario 1) (2.4 g, 12.83mmol) en 1,4-dioxano (20ml). La
 25 soluci6n resultante se calent6 a 90°C durante 66 horas. La mezcla

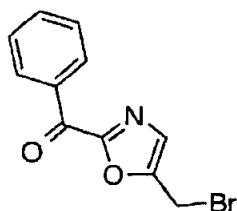
de reacción se enfrió y el solvente se removió. El residuo oscuro se dividió entre DCM y agua. La fracción DCM se lavó con HCl 1 M (2x), carbonato ácido de sodio saturado (2x) luego salmuera. La solución se secó (Na_2SO_4) y el solvente se removió para dar el
 5 producto crudo. La purificación se alcanzó por medio de cromatografía de columna, eluyendo con 4:1 ciclohexano: acetato de etilo. Esto dió el producto como un sólido blanco apagado.

Rendimiento: 1.0 g (41%)

CL-EM (Método 3): Tr 2.94 min, m/z 188 [MH^+]

10

Intermediario 3



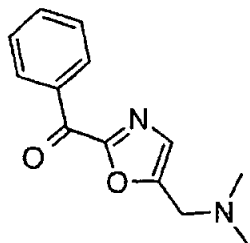
15

(5-Bromometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (III): $\text{R}^a = \text{Ph}$

Una mezcla de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (Intermediario 2) (0.8g, 4.28 mmol), N-bromosuccinimida (0.9 g, 5.06 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (56mg, 0.34
 20 mmol) en tetracloruro de carbono (8 ml) se calentó a reflujo durante 1.5 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua, carbonato ácido de sodio saturado y salmuera. Esto se secó (Na_2SO_4) y el solvente se removió. La
 25 purificación se alcanzó por medio de cromatografía de columna

eluyendo con 4:1 ciclohexano: acetato de etilo. Esto dió el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.9g (79%) CL-EM (Método 3): Tr 3.26 min, m/z 266, 268 [MH⁺]

5 Intermediario 4



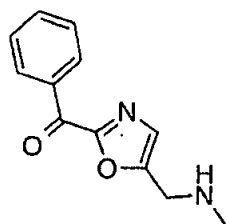
10 (5-Dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (II): R^a = Ph, R^c, R^d = CH₂

(5-Bromometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (Intermediario 3) (0.18g, 0.68mmol) se disolvió en una solución 2M de dimetilamina en THF (3 ml, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h con un precipitado formado casi instantáneamente. El
15 solvente se removió y el residuo se dividió entre DCM y carbonato ácido de sodio saturado (ac., 5ml). La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el solvente se removió para dar el producto como un aceite
20 anaranjado que se cristalizó en reposo.

Rendimiento: 0.16g (99%)

CL-EM (Método 2): Tr 1.22 min, m/z 231 [MH⁺]

También preparado por un método similar por reacción del
25 Intermediario 3 con metilamina fue

Intermediario 5

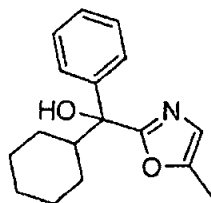
5

(5-Metilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (II): $R^a = \text{Ph}$, $R^c = \text{CH}_3$, $R^d = \text{H}$

Rendimiento: 2.37g (83%)

CLEM (Método 3): Tr 0.26 y 1.44min, m/z 217 $[\text{MH}^+]$

10

Intermediario 6

15

Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (VIII): $R^a =$ Ph , $R^b = \text{c-Hexil}$

Una solución de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (intermediario 2) (3.0 g, 16mmol) en THF seco 32 mL a 0°C bajo

20 nitrógeno se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución 2M de cloruro de ciclohexilmagnesio en éter de dietilo (10ml, 20mmol). La solución amarillo profundo resultante se agitó a 0°C durante alrededor de 30 minutos tiempo durante el cual un precipitado se formó, y luego a

25 temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción

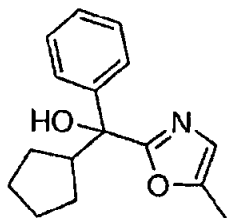
se enfrió a 0°C nuevamente y se trató cuidadosamente con solución de cloruro de amonio saturado (aq) (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos luego se diluyó con agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase acuosa combinada se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y concentró in vacuo para dar el producto crudo el cual se trituro con éter (10 mL), se filtró completamente y se secó.

Rendimiento: 3.65g (84%)

10 CLEM (Método 3): Tr 3.78 min, m/z 272 [MH⁺]

También preparado por un método similar por reacción del Intermediario 2 con cloruro de ciclopentil magnesio fue

15 Intermediario 7



20 Ciclopentil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (VIII): R^a = Ph, R^b = c-Pentilo

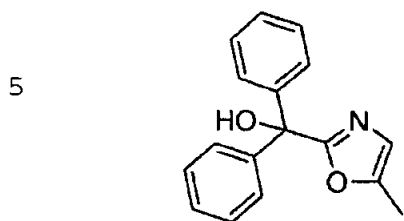
Rendimiento: 3.82g (70%)

CL-EM (Método 2): Tr 3.68 min 258 [MH⁺]

25 También preparado por un método similar por reacción del

Intermediario 2 con bromuro de fenilmagnesio fue

Intermediario 8

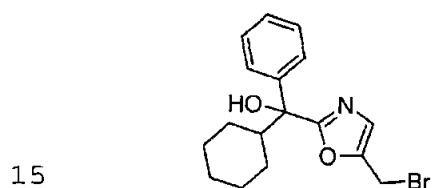


(5-Metil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (VIII): R^a . R^b = Ph

Rendimiento: 2.06g (73%)

10 CL-EM (Método 3): Tr 3.78 min 272 [MH⁺]

Intermediario 9



(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol. (VII): R^a

= Ph, R^b = c- Hexil

Una solución de ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-
fenil-metanol (Intermediario 6) (3.0 g, 11.1 mmol) en
20 1,2-dicloroetano (22mL) se trató con N-bromo-
succinimida (2.16g, 12.2mmol) seguido por 2,2'-
azobis(2-metilpropionitrilo) (0.18g, 2.1 mmol). La
mezcla se calentó a 80°C durante 2.5h y luego se
permitió enfriar a temperatura ambiente. La solución
25 de carbonato ácido de sodio saturado se agregó y las

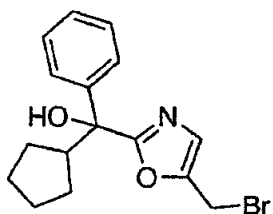
fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM. La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4) y concentró in vacuo para dar el producto crudo como un
 5 aceite café. La purificación se alcanzó por medio de cromatografía de columna eluyendo con 33-100% DCM/ciclohexano seguido por 25% EtOAc/DCM. Rendimiento: 1.85g (48%) CLEM (Método 3): Tr 4.27 min, m/z 350, 352 $[\text{MH}^+]$

10

También preparado por un método similar a partir del Intermediario 7 fue

Intermediario 10

15



(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclopentil-fenil-metanol. (VII):

20 $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentil}$

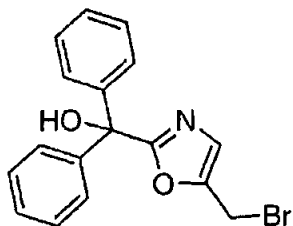
Rendimiento: 10.7g (83%)

CLEM (Método 3): Tr 3.90 min, m/z 336, 338 $[\text{MH}^+]$

También, preparado por un método similar a partir del
 25 Intermediario 8 fue

Intermediario 11

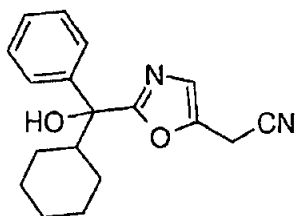
5



(5-Bromometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (VII): R^a , R^b = Ph

Rendimiento: 1.63g (63%)

CLEM (Método 4): Tr 3.53 m/z 326, 328 $[MH^+ - H_2O]$

10 Intermediario 1215 [2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-acetonitrilo.

(IX): R^a = Ph, R^b = c-Hexil

A una solución de $\pm$ -(5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (Intermediario 9) (1.05 g, 3.0 mmol) en IMS (15 mL) se agregó cianuro de sodio (169 mg, 3.45 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora luego se concentró in vacuo y se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). El acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a un aceite anaranjado. La purificación por cromatografía de columna instantánea sobre

gel de sílice usando una mezcla 40% acetato de etilo: 60% ciclohexano como eluyente luego recristalización de DCM usando hexano dió el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

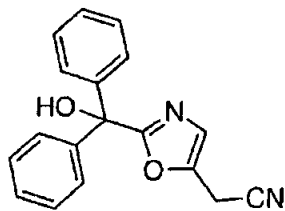
5 Rendimiento: 700 mg (79 %)

CL-EM (Método 3): Tr 3.66 min, m/z 279 [MH⁺-H₂O].

También, preparado por un método similar del Intermediario 11 fue

10

Intermediario 13



15

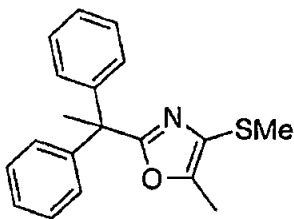
[2-(Hidroxí-difenil-metil)oxazol-5-il]-acetonitrilo. (IX): R^a,

R^b = Ph

Rendimiento: 0.11g (54%)

CL-EM (Método 3): Tr 2.96 min m/z 291 [MH⁺]

20 Intermediario 14

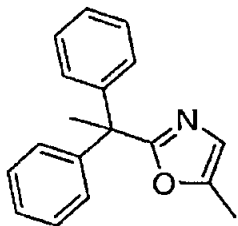


25

2-(1,1-Difenil-etil)-5-metil-4-metilsulfanil-oxazol. (XI): R^a,R^b = Ph, R^g = CH₃

A una solución incolora de 1-metiltio-2-propanona (0.98mL, 9.7mmol) en 13 mL DCM seco a 0°C bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (1.62mL, 9.7mmol) en 10 mL DCM seco. La solución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 1 h luego una solución de 2,2-difenilpropionitrilo (1g, 4.8mmol) en 10 mL DCM seco se agregó gota a gota rapidamente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h luego entre 0°C y temperatura ambiente durante 5 días, convirtiéndose en color rojo oscuro. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató cuidadosamente con solución de bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (x2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y evaporó a un aceite viscoso oscuro (1.67g). El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de dietilo/ciclohexano 5% (R_f = 0.25) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido que se cristalizó en reposo. Rendimiento: 0.79g (53%) CLEM (Método 2): Tr 4.37 min m/z 310 [MH⁺]

20

Intermediario 15

25

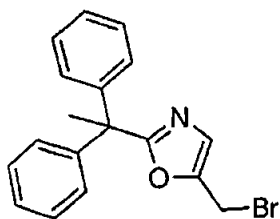
2-(1,1-Difenil-etil)-5-metil-oxazol. (XII): $R^a, R^b = \text{Ph}, R^g = \text{CH}_3$

Una suspensión de 2-(1,1-difenil-etil)-5-metil-4-metilsulfanil-oxazol (Intermediario 14) (0.70 g, 2.3mmol) en 15 mL IMS se entibió para disolver. El Niquel Raney 2800 (~3g) se agregó causando una evolución rápida de un gas. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo nitrógeno. Después de 1.25 h CLEM indicó una mezcla 1:1 de material de partida: producto y sin cambio después de 1 h adicional. Otros 3 g de Niquel Raney 2800 se agregó y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1h. El Tlc indica que todo todo el material de partida ha reaccionado. El catalizador se filtró completamente a través de flujo alto y los volatiles se evaporaron para dar un aceite viscoso incoloro (0.57g). El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15% EtOAc/ciclohexano ($R_f = 0.36$) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Rendimiento: 0.57g (89%)

CLEM (Método 2): Tr 3.96min m/z 264 $[\text{MH}^+]$

Intermediario 16



5-Bromometil-2-(1,1-difenil-etil)-oxazol. (XIII): $R^a, R^b = \text{Ph}, R^g = \text{CH}_3$

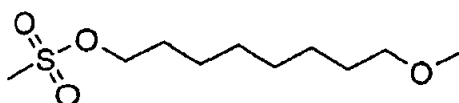
Preparado del Intermediario 15 de conformidad con el método

usado para preparar Intermediario 9.

Rendimiento: 0.75g (cuant.)

CLEM (Método 2): Tr 4.06 min m/z 342, 344 [MH⁺]

5 Intermediario 17



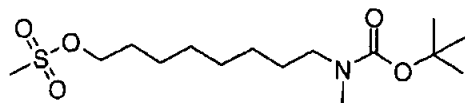
Éster de 8-metoxi-octilo del ácido metansulfónico.

- 10 Diisopropiletilamina (170 mg, 1.49 mmol) se agregó a una solución de 8-metoxi-octan-1-ol (217 mg, 1.35 mmol) en DCM seco (1 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y cloruro de metansulfonilo (170 mg, 1.49 mmol) se agregó bajo nitrógeno. La solución se permitió entibiar hasta temperatura
- 15 ambiente durante la noche. El Tlc mostró la presencia de algun material de partida. Más cloruro de metansulfonilo (231 mg, 2.01 mmol) se agregó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y las fases se separaron. La capa orgánica se secó
- 20 (MgSO₄) y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de dietilo:ciclohexano (1:1) y luego con éter de dietilo:ciclohexano (2:1) para dar el compuesto del título como un aceite. 8-Metoxi-octan-1-ol se puede preparar de
- 25 conformidad con los métodos descritos en Synthesis 2004, 4,

595.

Rendimiento: 135 mg (42%)

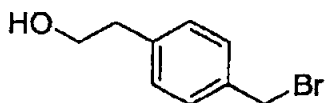
CLEM (Método 2): Tr 3.14 min, sin ion de masa observado

5 Intermediario 1810 Éster de 8-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-octilo del ácido metanosulfónico.

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito para la preparación del Intermediario 17 usando éster de tert-butilo del ácido (8-hidroxioctil)-metil-carbámico en lugar de 8-metoxioctan-1-ol. El éster de tert-butilo del ácido (8-hidroxioctil)-metil-carbámico se puede preparar de conformidad con los métodos descritos en US2005277688 o US2004254219.

Rendimiento: 225mg (71%)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.20-1.57 (m, 19H), 1.75 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 4.22 (t, 2H).

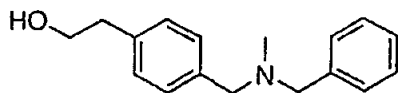
25 Intermediario 19

2-(4-Bromometil-fenil)-etanol.

Una solución de ácido 4-(bromometil)fenil acético (458mg, 2.0mmol) en 10 mL tolueno y 8 mL THF bajo nitrógeno se trató con una solución 2M de complejo borano-dimetilsulfuro en THF (2mL, 4.0mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. No se presenta reacción por CLEM. Un 1.5mL adicional (3.0mmol) de complejo borano-dimetilsulfuro se agregó y la reacción se agitó durante 2 h. El EtOAc y agua se agregaron y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título. Rendimiento: 347 mg (81%) ¹H RMN (CDCl₃): δ 2.89 (t, 2H), 3.49 (s, 1 H), 3.86 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.35 (d, 2H).

Intermediario 20

15

2-{4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-fenil}-etanol.

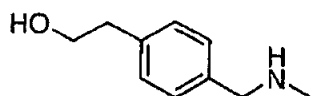
Una solución de 2-(4-bromometil-fenil)-etanol (Intermediario 19) (347mg, 1.6mmol) en 15 mL acetonitrilo se trató con carbonato de potasio (557 mg, 4.0 mmol) seguido por N-metil bencilamina (293 mg, 2.4mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 6 h cuando CLEM indica la conversión completa del material de partida. La reacción se permitió enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc y agua y las fases se

separaron. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM hasta 1% MeOH/DCM para dar el compuesto del título como un aceite.

5 Rendimiento: 258mg (63%)

^1H RMN (CDCl_3): δ 2.09 (br s, 1 H), 2.16 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 7.26-7.37 (m, 6H).

10 Intermediario 21



2-(4-Metilaminometil-fenil)-etanol.

15 Una solución de 2-{4-[(bencil-metil-amino)-metil]-fenil}-etanol (Intermediario 20) (258mg, 1.0 mmol) en 10 mL IMS se trató con 20% hidróxido de paladio sobre carbono (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h cuando CLEM indica la conversión completa de material de partida. La mezcla de
20 reacción se filtró a través de celite y el solvente se evaporó. El producto crudo se cargó en un cartucho SCX-2 usando 10% MeOH/DCM y las impurezas se removieron al mojar la columna con MeOH/DCM. La columna se eluyó con 1:1 amoníaco metanólico 2M/DCM y el solvente se removió para dar el compuesto del título.

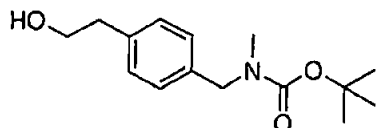
25 Rendimiento: 91 mg (55%)

164

^1H RMN (MeOD): δ 2.35 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 7.18-7.25 (m, 4H).

Intermediario 22

5



[4-(2-Hidroxi-etil)-bencil]-metil-carbámico.

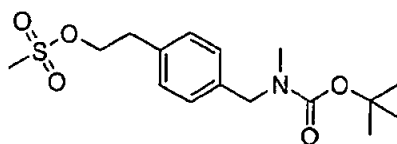
10 Una solución de 2-(4-metilaminometil-fenil)-etanol (Intermediario 21) (91 mg, 0.55mmol) en 3mL DCM seco a 0°C se trató gota a gota con una solución de carbonato de di-tert-butilo (144mg, 0.66mmol) en 2mL DCM seco y la mezcla de reacción se permitió para entibiar hasta temperatura ambiente. Después de 2 h se agregó agua y la mezcla se agitó durante 10
15 minutos. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO_4) y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 146mg (cuant.).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.48 (s, 9H), 2.81 (br s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.86 (br t, 2H), 4.40 (br s, 2H), 7.14-7.22 (m, 4H).

20

Intermediario 23



25

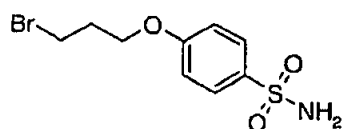
Éster de 2-{4-[(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-etilo del ácido metanosulfónico.

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito para la preparación del Intermediario 17 usando Intermediario 22 en lugar de 8-metoxi-octan-1-ol.

Rendimiento: 106 mg (50%)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.48 (s, 9H), 2.75-2.84 (br s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.04 (t, 2H), 4.36-4.44 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 4H).

10 Intermediario 24



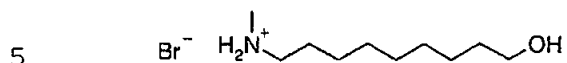
4-(3-Bromo-propoxi)-bencenosulfonamida.

Una suspensión de 4-hidroxibencenosulfonamida (4.1 g, 23mmol), 1,3-dibromopropano (6.83g, 34mmol) y carbonato de potasio (3.17g, 23mmol) en acetonitrilo (35 mL) se calentó a 55°C durante la noche. La mezcla se permitió enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un residuo el cual se dividió entre DCM y 0.1 M NaOH(aq). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el solvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con ciclohexano y luego con éter de dietilo, seguido por recristalización de isopropanol.

25 Rendimiento: 483mg (7%)

CLEM (Método 2): Tr 3.01 min, sin ion de masa observado

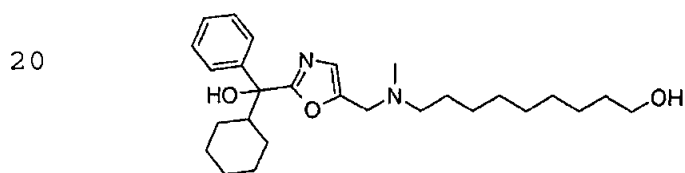
Intermediario 25



Bromuro de (9-hidroxi-nonil)-metil-amonio.

A una solución de 9-bromo-1-nonanol (10.2 g, 45.7 mmol) en IMS (50 mL) a 0°C se le agregó una solución de metilamina (57 mL, 8 M en EtOH, 456 mmol). Después de 30 minutos a 0°C la mezcla de reacción se permitió entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 26 h. El solvente se evaporó para proporcionar un sólido blanco, el cual se trituroó con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 9.97 g, 86%. CL-EM (Método 3): Tr 1.51 min, m/z 174 [MH+].

Intermediario 26



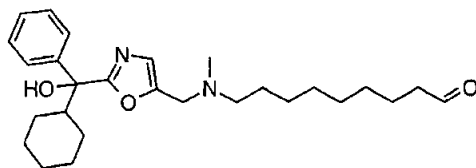
9-{[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino)-nonan-1-ol.

25 (5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (1.0

g, 2.86 mmol) se agregó a una solución de bromuro de (9-hidroxi-nonil)-metil-amonio (686 mg, 2.86 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.0 mL, 5.7 mmol) en DCM seco. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h NaHCO_3 saturado (ac.) se agregó. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron hasta secarse para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 5-10% MeOH/DCM como eluyente proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.80 g, 63%. CL-EM (Método 2): Tr 2.42 min, m/z 443 $[\text{MH}^+]$.

Intermediario 27

15



20

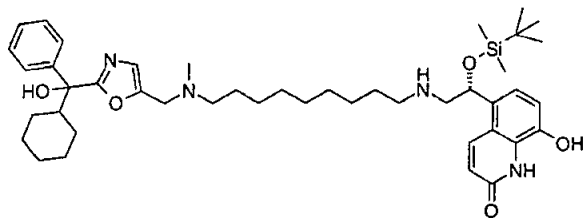
9-{[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino}-nonanal

Una solución de DMSO (0.17 mL, 2.3 mmol) en DCM seco (3 mL) se agregó gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (94 μL) en DCM seco (3 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego una solución de 9-{[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino}-nonan-1-ol (0.49

g, 1.1 mmol) en DCM seco (5 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. La trietilamina (0.62 mL, 4.4 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se permitió hasta entibiar a temperatura ambiente. Después de 1 h NaHCO_3 saturado (ac.) se agregó, las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron hasta secarse para proporcionar un aceite viscoso amarillo/café. El producto crudo se volvió a presentar bajo las mismas afecciones de reacción hasta además la conversión de material de partida para proporcionar un aceite amarillo viscoso más sólidos. esto se trituro con éter de dietilo y el sobrenadante se concentró hasta secarse para proporcionar una espuma sólida, la cual se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0.59 g. CL-EM (método 2): Tr 2.74 min, m/z 441 $[\text{MH}^+]$.

15

Intermediario 28



20

5-[(R)-1-(tert-Butil-dimetil-silaniloxy)-2-(9-{[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino)-nonilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 9-{[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino}-nonanal (0.49 g, 1.1 mmol), 5-

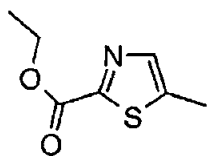
25

[(R)-2-amino-1-(tert-butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (0.37 g, 1.1 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.33 g, 1.6 mmol) en DCE seco (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 19 h. Los solventes se evaporaron in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH/ácido acético/agua (120:15:3:2) como eluyente para proporcionar el producto como una goma café muy ligero. El residuo se tomó en MeOH, se pasó sobre un cartucho SCX-2, y se liberó usando solución de amoníaco 2 M en MeOH. La evaporación del solvente in vacuo proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros como una goma amarilla/verde.

Rendimiento: 78 mg, 9%.

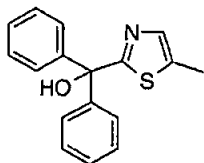
CL-EM (método 2): Tr 2.64 min, m/z 760 [MH⁺].

Intermediario 29



Éster de etilo del ácido 5-metiltiazol-2-carboxílico

Preparado de conformidad con Helv. Chim. Acta., 1946 (29), 1957.

Intermediario 305 Metanol de (5-metiltiazol-2il)difenilo

A una solución enfriada en hielo del Intermediario 29 (0.24 g, 1.402 mmol) en THF anhidro (7ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó, gota a gota, una solución 3M de bromuro de fenilmagnesio en éter de dietilo (0.934 ml, 2.80 mmol). Una vez que la adición se completó, la mezcla de reacción se permitió hasta entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Después de este periodo, la solución se vació en HCl 1 M y se extrajo dos veces con éter de dietilo.

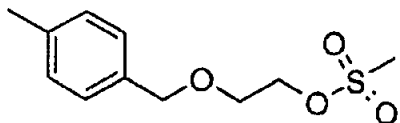
15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato ácido de sodio saturado (ac.), agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía de columna (SiO₂, 40 g) eluyendo con EtOAc 10% en iso-hexano para dar el

20 material deseado.

Rendimiento = 0.27 g (67%)

CL-EM (Método 6): Tr 3.20 min, m/z 282 [MH]⁺.

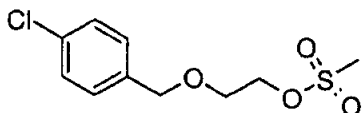
¹H RMN, 400 MHz, DMSO-d₆: 7.4 (1 H, m), 7.3 (4H, m), 7.3-7.2 (6H, m), 7.1 (1 H, s) y 2.4 (3H, d).

Intermediario 315 Éster de 2-(4-metil-benciloxi)-etilo del ácido metanosulfónico

Preparado en una manera similar al procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(28), 8206.

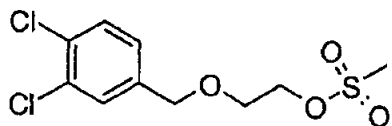
CL-EM (Método 4): Tr 2.44 minutos, ion no molecular observado.

10

Intermediario 3215 Éster 2-(4-cloro-benciloxi)-etilo del ácido metanosulfónico

Preparado en una manera similar al Intermediario 31.

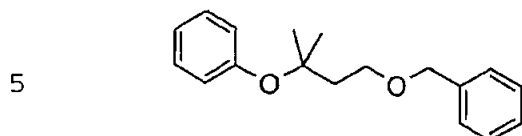
CL-EM (Método 2): Tr 3.34 minutos, ion no molecular observado.

20 Intermediario 33Éster de 2-(4-cloro-benciloxi)-etilo del ácido metanosulfónico

25 Preparado en una manera similar al Intermediario 31.

CL-EM (Método 4): Tr 3.59 minutos, ion no molecular observado.

Intermediario 34



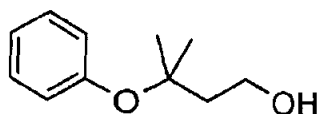
1-Benciloxi-3-metil-3-fenoxibutano

A una solución de (3-metil-but-3-eniloximetil)-benceno (4.22g, 23.9 mmol) y fenol (2.25g, 23.9mmol) en 20 mL DCM seco se agregó bajo nitrógeno $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.582 mL, 4.78mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, H_2O se agregó, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x2) y la capa orgánica se secó (MgSO_4) y el solvente se removió para dar un aceite. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano a 5% éter de dietilo en ciclohexano.

Rendimiento: 0.9g (14%)

CL-EM (Método 4): Tr 4.47min, ion no molecular observado.

20 Intermediario 35



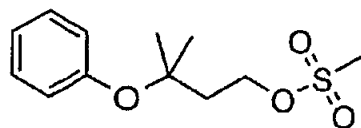
3-Metil-3-fenoxi-butan-1-ol

25 El Hidróxido de paladio (II) sobre carbono (20% en

peso) (150mg) se agregó a un matraz bajo atmósfera
 inerte, seguido por IMS frío (5ml) y (3-benciloxi-1,1-
 dimetil-propoxi)-benceno (0.73 g, 2.7 mmol). El matraz
 se purgó con hidrógeno (x3) y la mezcla se agitó a
 5 temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de
 hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celite bajo
 atmósfera inerte y el filtrado se evaporó para dar el
 producto crudo el cual se purificó por cromatografía
 de columna usando un gradiente de ciclohexano a 50%
 10 éter de dietilo en ciclohexano. Rendimiento: 71 mg,
 14% CL-EM (Método 4): Tr 2.87 min, ion no molecular
 observado.

Intermediario 36

15



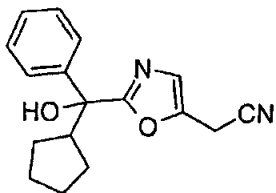
Éster de 3-metil-3-fenoxi-butilo del ácido metanosulfónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el
 20 procedimiento descrito para la preparación del Intermediario 17.

Rendimiento: 37mg, 37%

CL-EM (Método 2): Tr 3.45 min, ion no molecular
 observado.

25

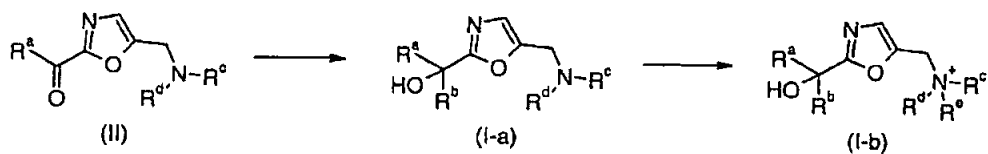
Intermediario 37

5

[2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-
acetonitrilo. (IX): R^a = Ph, R^b = c-Pentil

Preparado de conformidad con el método usado para la
 preparación del Intermediario 12. Rendimiento: 0.75 g (57%)

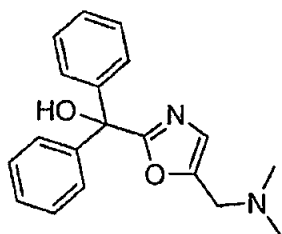
10 CL-EM (Método 4): Tr 3.47 min, m/z 265 [MH⁺-H₂O].

Ejemplos

15

Esquema de reacción 5

Los siguientes compuestos se prepararon usando la ruta
 mostrada en el Esquema de reacción 5.

20 Ejemplo 1

25

178

(5-Dimetilaminometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (I-a): R^a,R^b = Ph, R^c, R^d = CH₃

Bromuro de fenilmagnesio (0.75 ml de una solución 1 M en THF, 0.75 mmol) se agregó gota a gota a una solución fría (0°C) de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (Intermediario 4) (0.15g, 0.65mmol) en THF seco (1.5ml). La mezcla se agitó fría durante 1.5 h luego bromuro de fenilmagnesio adicional (0.4 ml de una solución 1 M en THF, 0.4 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 h y se trató luego con exceso de solución de cloruro de amonio saturado (ac.). La mezcla se extrajo con DCM (x2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el solvente se removió para dar el producto crudo. La purificación se alcanzó por CLAR eluyendo con 5-70%

Rendimiento: 0.19g (69%, como su sal TFA)

CL-EM (Método 1): Tr 5.56 min, m/z 309 [MH⁺]

CL-EM (Método 3): Tr 1.72 min, m/z 309 [MH⁺]

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2.74 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 10H), 7.40 (s, 1 H), 10.23 (br s, 1 H).

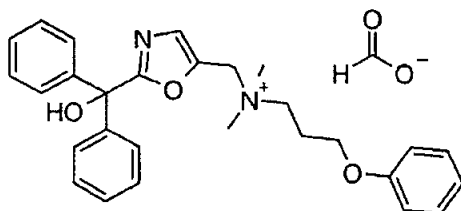
Una muestra de este material se convirtió a la base libre al pasar a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con MeOH (x3) y luego amoníaco 2M/MeOH (x3) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco.

CL-EM (Método 1): Tr 5.68 min, m/z 309 [MH⁺]

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2.12 (s, 6H), 3.47 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (s, 1H) 7.22-7.34 (m, 10H).

Ejemplo 2

5



Formiato de [2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-
 10 dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-b): $R^a = R^b = \text{Ph}$, R^c , $R^d =$
 CH_3 , $R^e = 3\text{-Fenoxipropil}$.

Una solución de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-
 difenil-metanol (Ejemplo 1) (24mg, 0.078mmol) en acetonitrilo
 (0.3mL) y cloroformo (0.5 mL) se trató con bromuro de 3-
 15 fenoxipropilo (37 μL , 0.23mmol) y la mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50°C
 durante 42 h. Los volátiles se evaporaron y el producto crudo
 se purificó por CLAR preparativa eluyendo con 25-75%
 acetonitrilo/agua que contiene ácido fórmico 0.1% durante 30
 20 minutos para dar el producto como una goma incolora.

Rendimiento 24mg, 63%

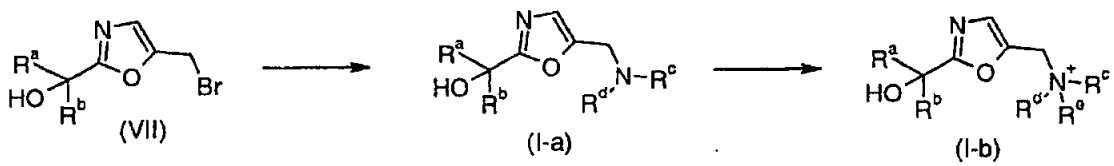
CL-EM (Método 1): Tr 7.56 min m/z 443 [M^+]

^1H RMN (MeOD): δ 2.29 (m, 2H), 3.11 (s, 6H), 3.45 (m,
 2H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 6.93-6.98
 25 (m, 1 H), 7.24-7.38 (m, 12H), 7.56 (s, 1 H), 8.51 (br s, 1 H).

También preparado por un método similar usando la ruta mostrada en el Esquema de reacción 2 fueron los siguientes compuestos:

5	Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
10	3	(5-Metilaminometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (I-a): R ^a , R ^b = Ph, R ^c = H, R ^d , CH ₃ .		(CDCl ₃): 2.31 (s, 3H), 3.06 (br s, 2H), 3.68 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 10H).	(método 3): Tr 1.44 min, m/z 217 [MH ⁺]

15

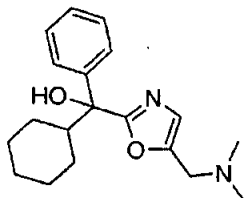


20

Esquema de reacción 6

Los siguientes compuestos se prepararon usando la ruta mostrada en el Esquema de reacción 6.

25

Ejemplo 4

5

Ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol.(I-a): R^a , = Ph, R^b = c-Hexil, R^c , R^d = CH_3

Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (Intermediario 9) (3.2g, 9.2mmol) en 40 mL THF se trató con una solución 2M de dimetilamina en THF (40 mL, 80 mmol). Una suspensión formada después de agitada durante pocos minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche y luego el sólido se filtró completamente y se descartó. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre DCM y solución de carbonato ácido de sodio saturado. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó para dar el compuesto del título como un sólido.

Rendimiento: 2.74g (95%)
 CL-EM (Método 1): Tr 6.57 min, m/z 315 [MH^+]

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0.92-1.29 (m, 6H), 1.42-1.74 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.22 (m, 1 H), 3.45 (s, 2H), 5.90 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H).

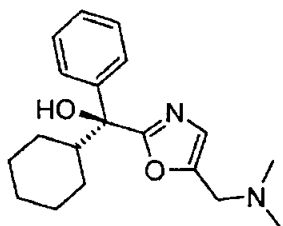
Los dos enantiómeros de ciclohexil-(5-dimetilaminometil-

179

oxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 4) (2.74g) se separaron por CLAR preparativa quiral usando una columna 250x20 mm chiralpak® IA empacada con amilasa tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizada en gel de sílice 5 µm. La
 5 columna se eluyó con 5% etanol en heptano amortiguado con dietilamina 0.1% a 15 ml/min. El primer enantiómero eluido (Tr 8.5 min) dió (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (I-a): R^a, = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃ (Ejemplo 5) como un sólido blanco.

10

Ejemplo 5



15

Rendimiento: 0.73g (27%)

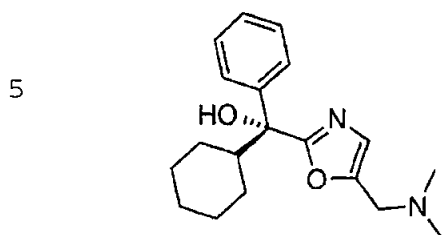
CL-EM (Método 1): Tr 6.50 min, m/z 315 [MH⁺]

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.12-1.39 (m, 7H), 1.62-1.76 (m, 3H),
 2.25 (s, 6H), 2.29-2.32 (m, 1 H), 3.54 (dd_{AB}, 2H), 3.70 (br.s,
 20 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.33 (t, 2H), 7.64 (d,
 2H).

El segundo enantiómero de elución (Tr 10.3 min) dió (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (I-a): R^a, = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃. (Ejemplo 6) como un
 25

sólido blanco.

Ejemplo 6

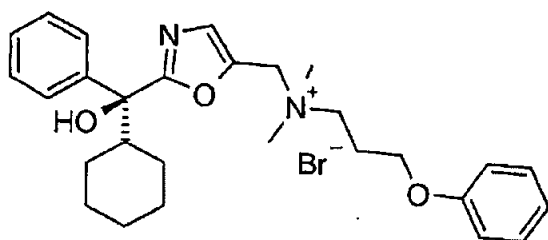


Rendimiento: 1.04g (38%)

CL-EM (Método 1): Tr 6.48 min, m/z 315 [MH⁺]

10 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.10-1.39 (m, 7H), 1.62-1.76 (m, 3H),
2.25 (s, 6H), 2.29-2.35 (m, 1 H), 3.54 (dd_{AB}, 2H), 3.70 (br.s,
1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.33 (t, 2H), 7.64 (d,
2H).

15 Ejemplo 7



Bromuro de [2-((S)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio, (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexil. R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropil.

Una solución de (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 5) (0.060

25

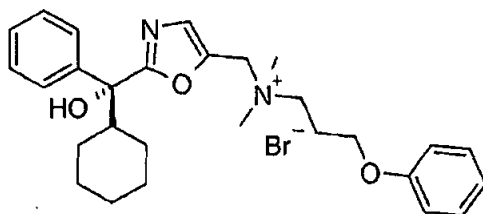
g, 0.19 mmol) y bromuro 3-fenoxipropilo (0.215 g, 1 mmol) en acetonitrilo (1.33 ml) y cloroformo (2 ml) se permitió para reposar a temperatura ambiente durante 5 días. El solvente se removió para dar el producto crudo. La purificación se alcanzó
 5 por cromatografía de columna eluyendo secuencialmente con DCM, 2.5%, 5%, 10% luego 20% metanol en DCM.

Rendimiento: 50mg (43%)

CL-EM (Método 1): Tr 8.32 min, m/z 449 [M⁺]

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.06-1.17 (m, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H),
 10 1.52-1.85 (m, 3H), 2.28-2.35 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.63 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 5.23 (dd_{AB}, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.98 (t, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.55-7.58 (m, 3H).

15 Ejemplo 8



20 Bromuro de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio, (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropil

Una solución de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 6) (98
 25 mg, 0.31 mg) y bromuro de 3-fenoxipropilo (740 mg, 3.44 mmol)

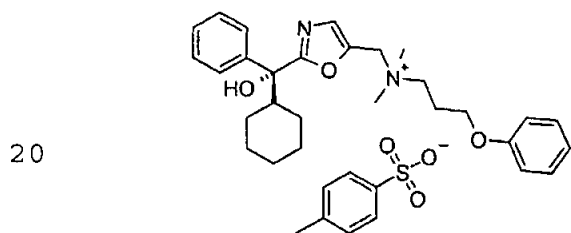
en cloroformo (1.5 mL) y acetonitrilo (1.5 mL) se calentó a 50°C durante 22 h. El RM se concentró hasta secarse para proporcionar un aceite viscoso incoloro, el cual se trituro con éter de dietilo para suministrar una goma blanca. Esto se purificó por cromatografía de columna eluyendo con 2.5-25% MeOH/DCM para proporcionar el producto como un aceite viscoso turbio. Se seca bajo vacío a 45°C durante 1-2 días proporcionó un sólido blanco.

Rendimiento: 142 mg (86%)

10 CL-EM (Método 1): Tr 8.41 min, m/z 449 [MH⁺]

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.06-1.16 (m, 3H), 1.21-1.37 (m, 4H), 1.59-1.74 (m, 3H), 2.32 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.61 (dd, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.14 (br.s, 1 H), 5.20 (dd_{AB}, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.98 (t, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.26-7.30 (m, 15 4H), 7.55-7.58 (m, 3H).

Ejemplo 9



Tosilato de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropilo.

25 Preparado de conformidad con el método usado en el

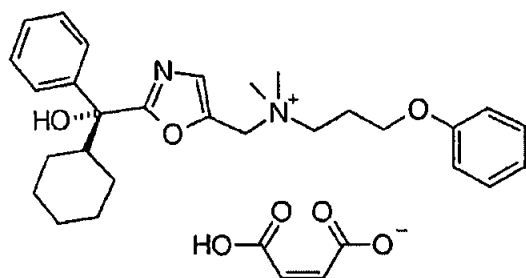
Ejemplo 8 pero usando tosilato de 3-fenoxipropilo en lugar de bromuro de 3-fenoxipropilo.

Rendimiento: 80%

CL-EM (Método 5): Tr 7.72 min, m/z 449 [MH]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0.96-1.25 (m, 6H), 1.54-1.71 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.10 (s, 1 H), 6.92 (d, 2H), 6.96 (t, 1 H), 7.11 (d, 2H), 7.22 (t, 1 H), 7.31 (dt, 4H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.54 (s, 1 H).

Ejemplo 10



[2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-
dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (Z)-3-carboxi-acrilato. (I-
b): R^a = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropil.

Una mezcla u óxido de plata (I) (59 mg, 0.25 mmol) y bromuro de [(R)-2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (Ejemplo 8) (265 mg, 0.500 mmol) en agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El ácido maléico (58 mg, 0.50 mmol) se agregó a la mezcla de reacción, seguido por MeOH (10 mL). La suspensión

se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró sobre Celite y liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Rendimiento: 97%

5 CL-EM (Método 5): Tr 7.92 min, m/z 449 [M⁺]

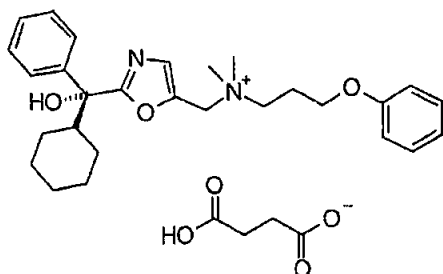
¹H RMN (CDCl₃): δ 1.05-1.42 (m, 7H), 1.59-1.72 (m, 3H), 2.23-2.33 (m, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.89 (dd_{AB}, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.96 (t, 1 H), 7.19 (t, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (d, 2H).

10

Ejemplo 11

Preparado de conformidad con el método usado en el Ejemplo 10 pero usando ácido succínico en lugar de ácido maléico fue:

15



20 3-carboxi-propionato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropil

Rendimiento: 97%

CL-EM (Método 5): Tr 7.90 min, m/z 449 [M⁺]

25 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.03-1.35 (m, 6H), 1.42-1.45 (m, 1 H),

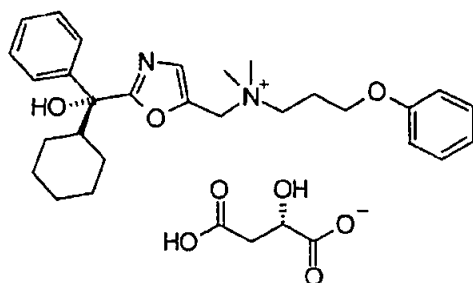
1.59-1.73 (m, 3H), 2.22-2.33 (m, 3H), 2.46 (s, 4H), 3.14 (s, 6H), 3.52 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.93 (dd_{AB}, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.97 (t, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 1 H), 7.55 (d, 2H).

5

Ejemplo 12

Preparado de conformidad con el método usado en el Ejemplo 10 pero usando ácido (S)-málico en lugar de ácido maléico fue

10



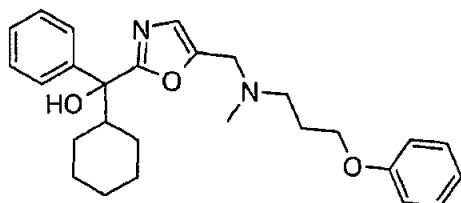
15 (S)-3-carboxi-2-hidroxi-propionato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexil, R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropilo

Rendimiento: 89%

20 CL-EM (Método 5): Tr 7.90 min, m/z 449 [M⁺]

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.02-1.34 (m, 6H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 3H), 2.17-2.35 (m, 3H), 2.60-2.71 (m, 2H), 3.09 (br.s, 6H), 3.44 (br.s, 2H), 3.98-4.10 (m, 3H), 4.85 (br.s, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.96 (t, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 7.25-7.29 (m, 4H), 7.47 (s, 1 H), 7.54 (Cl, 2H).

25

Ejemplo 13

5

Ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (I-a): R^a , = Ph, R^b = c-Hexil, R^c = CH_3 , R^d = 3-Fenoxipropilo

Una mezcla de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (Intermediario 9) (102 mg, 0.286 mmol), N-metil-3-fenoxi-propilamina (57 mg, 0.34 mmol), y diisopropiletilamina (65 μ L, 0.37 mmol) en THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.75 h. La mezcla de reacción se trató con solución de carbonato ácido de sodio saturado (ac.) y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron hasta secarse para proporcionar un aceite café pálido. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 25-30% acetato de etilo/DCM como eluyente proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro.

Rendimiento: 60%

25 CL-EM (Método 1): Tr 8.61 min, m/z 435 [M^+]

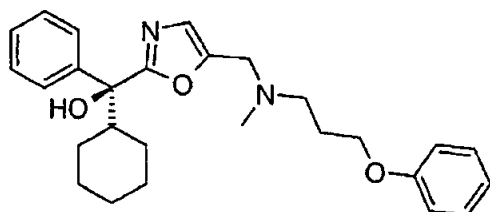
^1H RMN (CDCl_3): δ 1.09-1.39 (m, 7H), 1.61-1.74 (m, 3H), 1.96 (p, 2H), 2.27-2.33 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 6.83 (s, 1 H), 6.89 (d, 2H), 6.94 (t, 1 H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.63 (d, 2H).

5

Ejemplo 14

Los dos enantiómeros de ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 13,) se separaron en una forma similar a aquellos del Ejemplo 4 eluyendo con 10% EtOH/heptano + 0.1% dietilamina. El primer enantiómero eluido (R_t 8.3 min) dió (S)-Ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol.
(I-a): R^a , = Ph, R^b = c-Hexil, R^c = CH_3 , R^d = 3-Fenoxipropilo.

15



CL-EM (Método 1):

Tr 8.44 min, m/z 435 [MH^+]

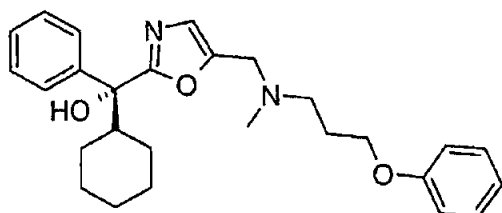
20

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.09-1.39 (m, 7H), 1.61-1.74 (m, 3H), 1.96 (p, 2H), 2.27-2.33 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.94 (t, 1 H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.63 (d, 2H).

25

Ejemplo 15

El segundo enantiómero de elución (Tr 10.9 min) dió (R)-Ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (I-a): R^a , = Ph, R^b = c-Hexil, R^c = CH₃,
 5 R^d = 3-Fenoxipropilo



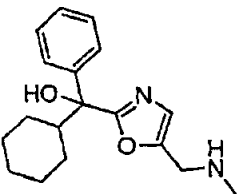
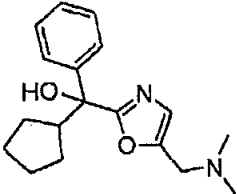
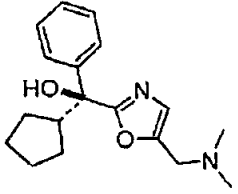
10 CL-EM (Método 1): Tr 8.51 min, m/z 435 [MH⁺]

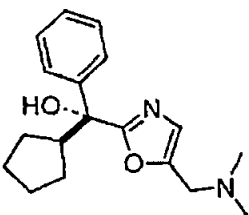
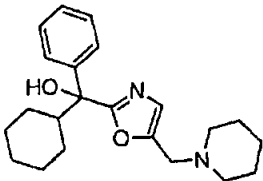
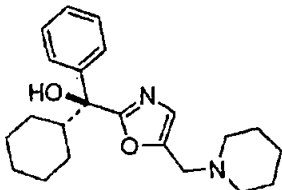
¹H RMN (CDCl₃): δ 1.09-1.39 (m, 7H), 1.61-1.74 (m, 3H), 1.96 (p, 2H), 2.27- 2.33 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 6.83 (s, 1 H), 6.89 (d, 2H), 6.94 (t, 1 H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.63 (d, 2H).

15 Los siguientes compuestos ejemplo se prepararon en una manera similar, usando la ruta mostrada en el Esquema de reacción 3.

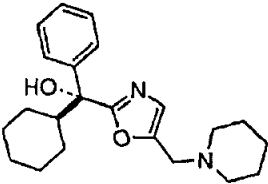
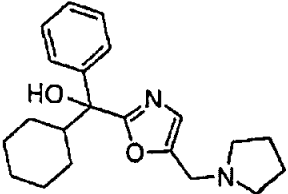
20

25

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
16	Ciclohexil-(5-metilamino metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c = CH ₃ , R ^d = H		(CDCl ₃): δ 1.05-1.42 (m, 7H), 1.57-1.81 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 8.30 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H).	(método 3): Tr 2.13 y 2.20 min, m/z 301 [MH ⁺]
17	Ciclopentil-(5-dimetilamino metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Pentilo, R ^c = R ^d = CH ₃		(CDCl ₃) δ 1.14-1.76 (9H, m), 2.25 (6H, s), 2.95-3.07 (1H, m), 3.46-3.60 (2H, 2xd), 3.72 (1H, bs), 6.84 (1H, s), 7.19-7.28 (1H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.59-7.65 (2H, m).	(Método 2): Tr 2.1 min, m/z 301 [MH ⁺]
18	Ciclopentil-(5-dimetilamino metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol-primer enantiómero eluido (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Pentilo, R ^c = R ^d = CH ₃		(CDCl ₃) δ 1.14-1.76 (9H, m), 2.25 (6H, s), 2.95-3.07 (1H, m), 3.46-3.60 (2H, 2xd), 3.72 (1H, bs), 6.84 (1H, s), 7.19-7.28 (1H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.59-7.65 (2H, m).	(Método 2): Tr 2.1 min, m/z 301 [MH ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
19	Ciclopentil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol-segundo enantiómero eluido (1-a): R ^a = Ph, R ^b =c-Pentilo, R ^c = R ^d = CH ₃		(CDCl ₃) δ 1.14-1.76 (9H, m), 2.25 (6H, s), 2.95-3.07 (1H, m), 3.46-3.60 (2H, 2xd), 3.72 (1H, bs), 6.84 (1H, s), 7.19-7.28 (1H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.59-7.65 (2H, m).	(método 2): Tr 2.1 min, m/z 301 [MH ⁺]
20	Ciclohexil-fenil-(5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol. (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c = R ^d = Piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.04-1.50 (10H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.23-2.51 (5H, m), 3.61 (2H, s), 3.67 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.19-7.28 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.60-7.67 (2H, m).	(Método 2): Tr 2.21 y 2.35 min, m/z 355 [MH ⁺]
21	Ciclohexil-fenil-(5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol-primer enantiomero eluido. (1-a): R ^a =Ph, R ^b =C-Hexilo, R ^c =R ^d =Piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.04-1.50 (10H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.23-2.51 (5H, m), 3.54-3.70 (3H, 2xs), 6.82 (1H, s), 7.19-7.28 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.60-7.67 (2H, m).	(Método 2): Tr 2.21 y 2.35 min, m/z 355 [MH ⁺]

121

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
22	Ciclohexil-fenil-(5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol-segundo enantiomero eluido. (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c = R ^d = Piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.04-1.50 (10H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.23-2.51 (5H, m), 3.54-3.70 (3H, 2xs), 6.82 (1H, s), 7.19-7.28 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.60-7.67 (2H, m).	(método 2): Tr 2.21 y 2.35 min, m/z 355 [MH ⁺]
23	Ciclohexil-fenil-(5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol. (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c = R ^d = Piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.04-1.44 (8H, m), 1.50-1.86 (6H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.50-2.64 (4H, m), 3.65 (1H, s), 3.72 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.20-7.28 (1H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.59-7.66 (2H, m).	(Método 2): Tr 1.84 y 1.98 min, m/z 341 [MH ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
24	Ciclohexil- fenil-(5- pirrolidin-1- ilmetil-oxazol- 2-il)-metanol- primer enantiómero eluido (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c- Hexilo, R ^c = R ^d = Piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.04-1.44 (8H, m), 1.50-1.86 (6H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.50-2.64 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.91 (1H, bs), 6.85 (1H, s), 7.20- 7.28 (1H, m), 7.28- 7.36 (2H, m), 7.59- 7.66 (2H, m).	(Método 2): Tr 1.84 y 1.98 min, m/z 341 [MH ⁺]
25	Ciclohexil- fenil-(5- pirrolidin-1- ilmetil- oxazol-2-il)- metanol - segundo enantiómero eluido (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c = R ^d = Piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.04- 1.44 (8H, m), 1.50-1.86 (6H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.50- 2.64 (4H, m), 3.67-3.77 (3H, 2xs), 6.85 (1H, s), 7.20-7.28 (1H, m), 7.28- 7.36 (2H, m), 7.59-7.66 (2H, m).	(Método 2): Tr 1.84 y 1.98 min, m/z 341 [MH ⁺]

5

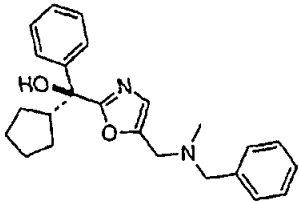
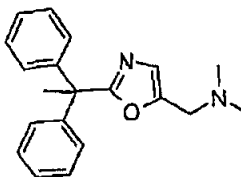
10

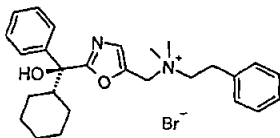
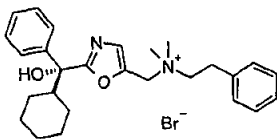
15

20

25

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
26	[5-(4-Fenoxi-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-difenil-metanol. (1-a): R ^a = R ^b = Ph, R ^c = R ^d = 4-Fenoxi-piperidinilo		(CDCl ₃) δ 1.82 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.17-4.33 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.93 (t, 2H), 7.24-7.38 (m, 12H).	(Método 1): Tr 7.89 min, m/z 441 [MH ⁺]
27	{5-[(Bencil-metil-amino)-metil]-oxazol-2-il}-ciclopentil-fenil-metanol. (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Pentilo, R ^c = CH ₃ , R ^d = Bencilo		(CDCl ₃) δ 1.36, (1H, m), 1.44-1.66 (7H, m), 2.24 (3H, s), 3.02 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.69 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.24-7.35 (8H, m), 7.65 (2H, m).	(Método 4) Tr 2.63 min, m/z 377 [MH ⁺]
28	{5-[(Bencil-metil-amino)-metil]-oxazol-2-il}-ciclopentil-fenil-metanol - segundo enantiómero eluido (1-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Pentilo, R ^c = CH ₃ , R ^d = Bencilo		(DMSO-d ₆) δ 1.19, (1H, m), 1.37 (2H, m), 1.51 (3H, m), 1.63 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.94 (1H, m), 3.41 (2H, d, J = 2.7 Hz), 3.58 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.02	(Método 1): Tr 7.54 min, m/z 377 [MH ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
29	{5-[(Bencil- metil-amino)- metil]-oxazol- 2-il}- ciclopentil- fenil-metanol - primer enantiómero eluido. (I-a): R ^a = Ph, R ^b = c-Pentil, R ^c = CH ₃ , R ^d = Bencilo		(DMSO-d ₆) δ 1.19, (1H, m), 1.38 (2H, m), 1.51 (3H, m), 1.63 (2H, m), 2.08 (s, 3H), 2.94 (1H, m), 3.41 (2H, d, J = 2.8 Hz), 3.58 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23, (4H, m), 7.32 (4H, m), 7.46 (2H, m).	(Método 1): Tr 7.29 min, m/z 377 [MH ⁺]
30	[2-(1,1- Difenil-etil)- oxazol-5- ilmetil]- dimetil-amina. (I-j): R ^a = R ^b = Ph, R ^c = R ^d = R ^g = CH ₃		(CDCl ₃) δ 2.17 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.21- 7.32 (m, 6H).	(Método 1): Tr 6.57 min, m/z 307 [MH ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
31	Bromuro de [2((S- Ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)oxazol- 5-ilmetil]- dimetil-fenil- amonio. (I-b): R ^a =Ph, R ^b =c- Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e =2- fenilo		(CDCl ₃) δ 1.39, (m, 7H), 1.65 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 5.21 (dd, 2H), 7.12-7.32 (m, 8H), 7.53 (m, 3H).	(Método 1): Tr 8.05 min, m/z 419 [MH+]
32	Bromuro de [2((R- Ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)oxazol- 5-ilmetil]- dimetil-fenil- amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b =c- Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e =2- fenilo		(CDCl ₃) δ 1.02- 1.38, (m, 8H), 1.66 (m, 3H), 2.30 (br s, 1H), 3.12 (br s, 2H), 3.32 (br s, 6H), 3.67 (br s, 2H), 5.21 (br dd, 2H), 7.16-7.32 (m, 8H), 7.53 (m, 3H).	(Método 1): Rt 7.93 min, m/z 419 [MH+]

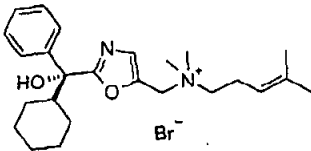
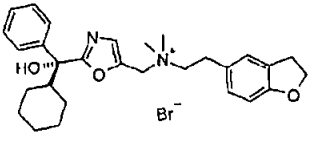
5

10

15

20

25

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
33	Bromuro de [2((R-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)oxazol-5-ilmetil)-(4-metil-pent-3-enil)-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 4-Metil-pent-3-enilo		(MeOD): δ 1.04-1.40, (m, 6H), 1.52-1.81 (m, 10H), 2.41 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.17 (dt, 2H), 4-72 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H).	(Método 1): Tr 8.12 min, m/z 397 [MH+]
34	Bromuro de [2((R-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)oxazol-5-ilmetil)-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etilo		(CDCl ₃) δ 1.07-1.36, (m, 8H), 1.59-1.72 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 3.04 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.21 (dd _{AB} , 2H), 6.68 8d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.15-7.28 (m, 4H), 7.54 (m, 3H).	(Método 1): Tr 8.14 min, m/z 461 [MH+]

197

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
35	Formiato de [2((R- Ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)oxazol-5- ilmetil]- dimetil-(6- metil-piridin-2- ilmetil)-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = - il)-etilo		(MeOD)): δ 1.05- 1.24, (m, 3H), 1.28- 1.40 (m, 3H), 1.68 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.25 (tt, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H) 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.53 (br s, 1H).	(Método 1): Tr 8.12 min, m/z 397 [MH+]
36	Bromuro de [2(Ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)oxazol-5- ilmetil]- dimetil-(3- fenoxi-propil)- amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c- fenilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3- Fenoxipropilo.		(CDCl ₃) δ 1.24-1.49, (4H, m), 1.51-1.69 (4H, m), 2.32 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.34 (6H, s), 3.64 (2H, m), 4.03 (2H, m), 5.22 (2H, m), 6.85 (2H, d), 6.88 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.25-7.32 (5H, m), 7.52-7.60 (3H, m).	(Método 1): Tr 8.14 min, m/z 461 [MH+]

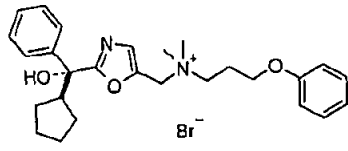
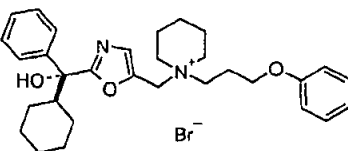
5

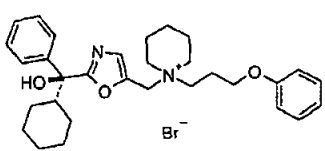
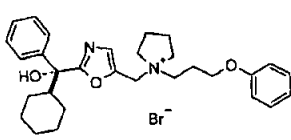
10

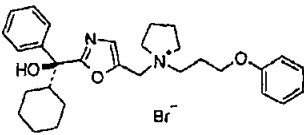
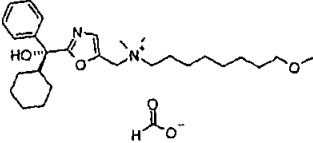
15

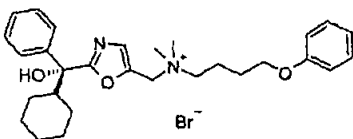
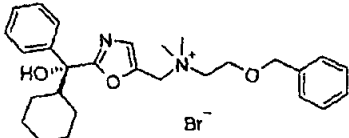
20

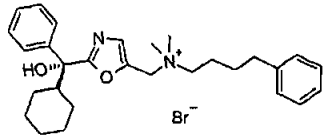
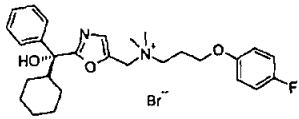
25

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
37	Bromuro de [2(Ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)oxazol-5- ilmetil]- dimetil-(3- fenoxi-propil)- amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c- pentilo, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e = 3- Fenoxipropilo		(CDCl ₃) δ 1.20- 1.80, (8H), 2.14 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.35 (6H, s), 3.64 (3H, m), 4.04 (2H, s), 5.21 (2H, m), 6.85 (2H, d), 6.98 (1H, t), 7.17-7.32 (5H, m), 7.50-7.62 (3H, m).	(Método 1): Tr 7.96 min, m/z 436 [MH+]
38	Bromuro de [2(Ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)oxazol-5- ilmetil]- dimetil-1-(3- fenoxi-propil)- piperidinio. (I- b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d =CH ₃ , Piperidinilo, R ^e = 3- Fenoxipropilo.		(CDCl ₃) δ 1.01- 1.38, (8H, m), 1.56-1.99 (8H, m), 2.35-2.38 (3H, m) 3.41- 3.57 (4H, m), 3.65 (1H, s), 3.78-4.03 (4H, m), 5.19 (1H, d), 5.34 (1H, d), 6.81 (2H, m), 6.97 (1H, t), 7.17-7.31 (5H, m), 7.50-7.60 (3H, m).	(Método 1): Tr 7.96 min, m/z 436 [MH+]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
39	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxi-propil)-piperidinio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = Piperidinilo, R ^e = 3-fenoxipropilo		(CDCl ₃) δ 1.01-1.38 (8H, m), 1.56-1.99 (8H, m), 2.35-2.38 (3H, m), 3.41-3.57 (4H, m), 3.71-4.10 (5H, m), 5.19 (1H, d), 5.34 (1H, d), 6.81 (2H, m), 6.97 (1H, t), 7.17-7.31 (5H, m), 7.50-7.60 (3H, m).	(Método 1): Tr 8.78 min, m/z 489 [M ⁺]
40	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxi-propil)-pirrolidinio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = pirrolidinilo, R ^e = 3-fenoxipropilo		(CDCl ₃) δ 1.03-1.39 (8H, m), 1.53-1.80 (2H, m), 2.05-2.44 (7H, m), 3.48 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.80 (1H, s), 3.99-4.18 (4H, m), 5.16 (1H, d), 5.29 (1H, d), 6.84 (2H, m), 6.99 (1H, t), 7.19-7.34 (5H, m), 7.54-7.60 (3H, m).	(Método 1): Tr 8.57 min, m/z 475 [M ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
41	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxi-propil)-pirrolidinio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = pirrolidinilo, R ^e = 3-fenoxipropilo		(CDCl ₃) δ 1.03-1.39 (8H, m), 1.53-1.80 (2H, m), 2.05-2.44 (7H, m), 3.48 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.80 (1H, s), 3.99-4.18 (4H, m), 5.16 (1H, d), 5.29 (1H, d), 6.48 (2H, m), 6.99 (1H, t), 7.19-7.34 (5H, m), 7.54-7.60 (3H, m).	(Método 1): Tr 8.57 min, m/z 475 [M+]
42	Formiato de [(R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-(8-metoxi-octil)-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 8-metoxioctilo		(CDCl ₃) δ 0.99-1.42 (14H, m), 1.44-1.83 (8H, m), 2.29 (1H, m), 2.78-3.27 (8H, m), 3.28-3.46 (5H, m), 4.95 (2H, m), 7.16-7.34 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.55 (2H, m), 8.67 (1H, s)	(Método 1): Tr 8.50 min, m/z 475 [M+]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
43	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenoxi-butyl)-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 4-fenoxibutilo		(CDCl ₃) δ 1.05-1.88 (12H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.34 (1H, m), 3.31 (6H, 2 x s), 3.44-3.59 (2H, m), 3.78 (1H, s), 4.01 (2H, t), 5.15 (1H, d), 5.32 (1H, d), 6.87 (2H, d), 6.97 (1H, t), 7.20-7.36 (5H, m), 7.52-7.60 (3H, m).	(Método 1): Tr 8.85 min, m/z 463 [M ⁺]
44	Bromuro de (2-benciloxi-etil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 2-benciloxietilo		(CDCl ₃) δ 1.04-1.83 (10H, m), 2.31 (1H, m), 3.30 (6H, s), 3.72 (1H, s), 3.82-4.00 (4H, m), 4.56 (2H, s), 4.98-5.26 (2H, m), 7.20-7.41 (8H, m), 7.44 (1H, s), 7.56 (2H, d).	(Método 5): Tr 7.52 min, m/z 499 [M ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
45	Bromuro de [2- (R)- ciclohexil- hidroxi-fenil- metil]-oxazol- 5-ilmetil]- dimetil-(4- fenil-butil)- amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c- hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 4- fenilbutilo		(CDCl ₃) δ 1.04- 1.85 (14H, m), 2.31 (1H, m), 2.70 (2H, t), 3.12-3.44 (8H, m), 3.65 (1H, s), 5.10 (1H, d), 5.28 (1H, d), 7.11-7.37 (8H, m), 7.46 (3H, m);	(Método 5): Tr 7.79 min, m/z 447 [M ⁺]
46	Bromuro de [2- (R)-ciclohexil- hidroxi-fenil- metil]-oxazol-5- ilmetil]-[3-(4- fluoro-fenoxi)- propil]-dimetil- amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c- hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(4- fluorofenoxi)- propilo		(CDCl ₃) δ 1.01- 1.41 (8H, m), 1.56-1.80 (2H, m), 2.25-2.39 (3H, m), 3.34 (6H, s), 3.59-3.70 (2H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 5.19 (1H, d), 5.30 (1H, d), 6.75-6.82 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.17-7.33 (3H, m), 7.51-7.60 (3H, m).	(Método 5): Tr 7.51 min, m/z 467 [M ⁺]

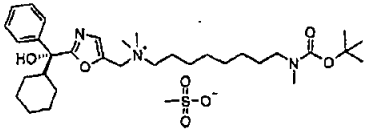
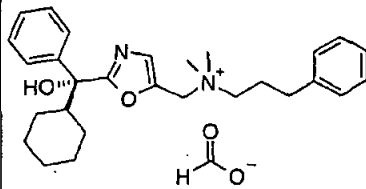
5

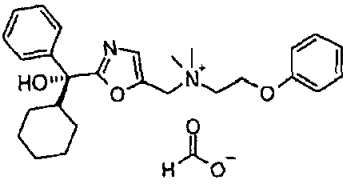
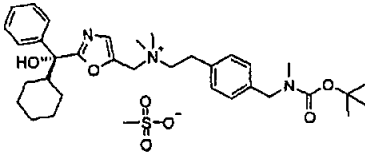
10

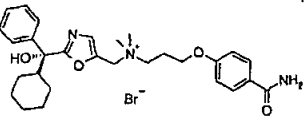
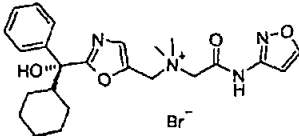
15

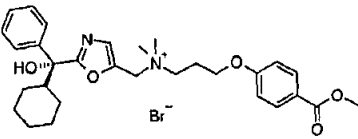
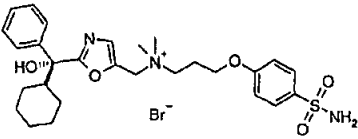
20

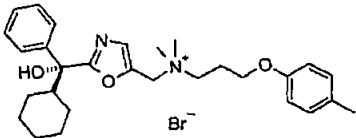
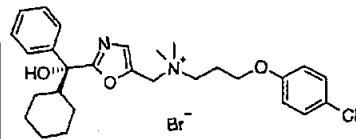
25

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
47	Metansulfonato [8-(tert-butoxycarbonil-metil-amino)-octil]-2-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = Me, R ^e = 8-(tert-butoxycarbonil-metil-amino)-octilo		(CDCl ₃) δ 1.02-1.81 (31H, m), 2.30 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.97-3.32 (10H, m), 4.82-50.6 (2H, m), 7.17-7.37 (3H, m), 7.43-7.64 (3H, m).	(Método 5): Tr 8.50 min, m/z 556 [M ⁺]
48	Formiato [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-fenilpropilo.		(CDCl ₃) δ 0.98-1.35 (6H, m), 1.46-1.80 (4H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 2.28 (1H, s), 2.55 (2H, b s), 2.97 (6H, s), 3.07-3.27 (2H, m), 4.47-5.04 (2H, b s), 7.06-7.39 (9H, m), 7.46-7.61 (2H, m), 8.67 (1H, b s).	(Método 1): Tr 8.27 min, m/z 433 [M ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
49	Formiato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenoxi-etil)-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 2-fenoxietilo		(CDCl ₃) δ 0.98-1.35 (6H, m), 1.50-1.77 (4H, m), 2.29 (1H, m), 3.14 (6H, s), 3.86 (2H, b s), 4.35 (2H, b s), 4.93 (2H, b s), 6.87 (2H, d), 6.96-7.03 (1H, m), 7.13-7.19 (5H, m), 7.44 (1H, s), 7.54 (2H, d), 8.64 (1H b s)	(Método 1): Tr 8.09 min m/z 435 [M ⁺]
50	Metansulfonato (2-{4-[(tert-butoxycarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-etil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b =c-hexilo, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =2-{4-[(tert-butoxycarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-etilo		(CDCl ₃) δ 1.00-1.80 (19H, m), 2.29 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.09 (2H, t), 3.18 (6H, s), 3.43-3.58 (2H, m), 4.34 (1H, s), 4.38 (2H, s), 4.95 (1H, d), 5.05 (1H, d), 7.16-7.29 (7H, m), 7.51-7.57 (3H, m).	(Método 5): Tr 8.11 min, m/z 562 [M ⁺]

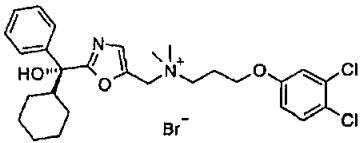
Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
51	Bromuro de [3-(4-carbamoil-fenoxi)-propil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(4-carbamoil-fenoxi)propilo		(DMSO-d ₆) δ 0.90-1.30 (6H, m), 1.49-1.75 (4H, m), 2.17-2.31 (3H, m), 3.04 (6H, s), 3.28-3.43 (2H, m), 4.06 (2H, t), 4.77 (2H, s), 6.09 (1H, s), 6.93-6.99 (2H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.77-7.91 (3H, m).	(Método 5): Tr 6.11 min, m/z 792 [M ⁺]
52	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = isoxazol-3-ilcarbamoilmetilo		(CDCl ₃) δ 0.99-1.83 (10H, m), 3.22 (1H, m), 3.44 (6H, s), 4.28 (1H, s), 5.04 (2H, s), 5.16-5.27 (2H, m), 6.77 (1H, d), 7.17-7.22 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 8.21 (1H, d), 11.40 (1H, s).	(Método 1): Tr 6.93 min, m/z 439 [M ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
53	Bromuro de [2- ((R)-ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)-oxazol-5- ilmetil]-[3-(4- metoxycarbonil- fenoxi)-propil]- dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3- (4- metoxycarbonil- fenoxi)propilo		(CDCl ₃) δ 1.02-1.40 (8H, m), 1.56-1.80 (2H, m), 2.26-2.42 (3H, m), 3.35 (6H, s), 3.60-3.76 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.98 (1H, s), 4.03- 4.14 (2H, m), 5.20 (1H, d), 5.30 (1H, d), 6.87 ((2H, d), 7.17-7.24 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 7.98 (2H, d).	(Mé- todo 1): Tr 8.02 min, m/z 507 [M ⁺]
54	Bromuro de [2- ((R)-ciclohexil- hidroxi-fenil- metil)-oxazol-5- ilmetil]-dimetil- [3-(4-sulfamoil- fenoxi)-propil]- amonio (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(4-sulfamoil- fenoxi)propilo		(MeOD) δ 1.02- 1.42 (6H, m), 1.51- 1.82 (4H, m), 2.27- 2.46 (3H, m), 3.12 (6H, m), 3.34-3.54 (2H, m), 4.04-4.17 (2H, m), 4.78 (2H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.17-7.35 (3H, m), 7.47-.54 (3H, m), 7.78-7.88 (2H, m).	(Mé- todo 1): Tr 7.05 min, m/z 528 [M ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
55	Bromuro de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[3-p-toliloxi-propil)-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-p-toliloxipropilo		(CDCl ₃) δ 1.00-1.39 (7H, m), 1.50-1.77 (3H, m), 2.22-2.37 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.57 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.94-4.02 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.34 (1H, d), 6.71 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.15-7.30 (3H, m), 7.51-7.57 (3H, m).	(M ⁺) todo 5): Tr 7.88 min, m/z 463 [M ⁺]
56	Bromuro de [3-(4-Cloro-fenoxi)-propil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(4-cloro-fenoxi)propilo		(CDCl ₃) δ 1.02-1.41 (7H, m), 1.57-1.79 (3H, m), 2.58-2.38 (3H, m), 3.33 (6H, s), 3.61-3.70 (2H, m), 3.94-4.04 (3H, m), 5.18 (1H, d), 5.30 (1H, d), 6.75-6.81 (2H, m), 7.18-7.32 (5H, m), 7.53-7.59 (3H, m).	(M ⁺) todo 1): Tr 8.07 min, m/z 483 [M ⁺]

5

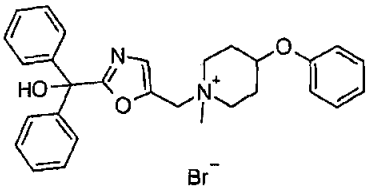
10

Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
57	Bromuro de [2- (R)-ciclohexil- hidroxi-fenil- metil]-oxazol-5- ilmetil]-[3- (3,4-dicloro- fenoxi)-propil]- dimetil-amonio. (I-b: R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3- (3,4-Dicloro- fenoxi)propilo		(CDCl ₃) δ 1.02- 1.40 (8H, m), 1.52-1.80 (2H), 2.26-2.39 (3H, m), 3.34 (6H, s), 3.60-3.73 (2H, m), 3.86 (1H, s), 3.95-4.04 (2H, m) 5.20 (1H, d), 5.33 (1H, d), 6.69-6.75 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.19-7.36 (4H, m), 7.53-7.59 (3H, m).	(Mé- todo 5): Tr 8.62 min, m/z 517 [M ⁺]

15 También preparados usando la ruta mostrada en el Esquema de reacción 3 fueron:

20

Ejemplo 58



Bromuro de 1-[2-(Hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-metil-4-fenoxi-piperidinio, (I-b): R^a = R^b = Ph, R^c, R^d = Piperidinilo, R^e =CH₃

25 A una solución de [5-(4-fenoxi-piperidin-1-ilmetil)-

oxazol-2-il]-difeníl-metanol (Ejemplo 26) (35 mg, 0.08 mmol) en 0.5 mL acetonitrilo se agregó 1.5mL (~ 5 mmol) de una solución 40% en peso de bromuro de metilo en acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 40°C en un vial sellado durante 18 h durante el cual un precipitado blanco formado. El solvente se evaporó y el residuo se trituro con éter de dietilo. El sólido se recristalizó de acetonitrilo para dar el compuesto del título como una mezcla 8:1 de isómeros cis:trans como un sólido blanco.

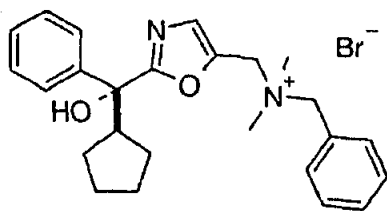
10 Rendimiento: 6mg (14%)

CLEM (Método 1): Tr 7.93min, m/z 455 [M⁺]

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.11-2.37 (m, 4H), 3.15 (s, 3H, isómero menor), 3.30 (s, 3H), 3.58 (br s, 4H), 3.67 (br s, 4H, isómero menor), 4.67 (br s, 1 H), 4.71 (br s, 1 H, isómero menor), 5.04 (br s, 2H), 5.23 (br s, 2H, isómero menor), 6.87 (d, 2H), 6.91 (d, 2H, isómero menor), 7.02 (t, 1 H), 7.26-7.38 (m, 12H), 7.58 (br s, 1 H), 7.63 (br s, 1 H, isómero menor).

Ejemplo 59

20 Preparado de conformidad con el método usado en el Ejemplo 58 pero usando el Ejemplo 28 en lugar de Ejemplo 26 fue



25

Bromuro de bencil-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{CH}_3$, Pentilo R^c , $R^d = \text{CH}_3$, $R^e = \text{Bencilo}$

Rendimiento: 11 mg, (17%)

5 CL-EM (Método 1): Tr 6.70 min, m/z 391 $[M^+]$

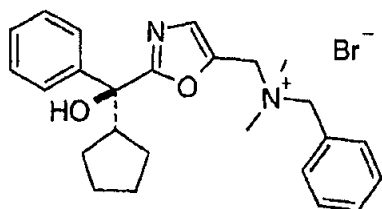
^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1.22 (1 H, m), 1.38 (2H, m), 1.52 (3H, m), 1.68 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.92 (3H, s) 2.97 (1 H, m), 4.55 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.18 (1 H, s), 7.25 (1 H, m), 7.34, (2H, m), 7.48-7.58 (7H, m).

10

Ejemplo 60

Preparado de conformidad con el método usado en el Ejemplo 58 pero usando Ejemplo 29 en lugar de Ejemplo 26 fue

15



Bromuro de bencil-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazo[-5-ilmetil]-dimetil-amonio, (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Pentilo}$, $R^c =$
20 $R^d = \text{CH}_3$, $R^e = \text{Bencilo}$

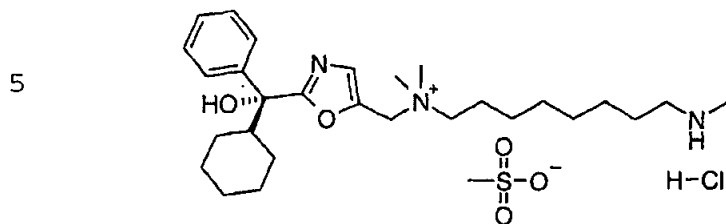
Rendimiento: 27 mg, (58%)

CL-EM (Método 1): Tr 7.30 min, m/z 391 $[M^+]$

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1.23 (1 H, m), 1.37 (2H, m), 1.52 (3H, m), 1.67 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.92 (3H, s) 2.97 (1H, m);
25 4.55 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.18 (1 H, s), 7.25 (1 H, m),

7.34, (2H, m), 7.48-7.58 (7H, m).

Ejemplo 61



Sal de clorohidrato de metansulfonato de [2-((R)-ciclohexil-
hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(8-metilamino-
 10 octil)-amonio. (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexilo R^c = R^d = CH₃, R^e =
8-Metilamino-octilo

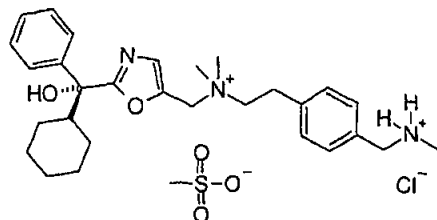
Metansulfonato de [8-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-
 octil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-
 ilmetil]-dimetil-amonio (Ejemplo 47) (60 mg, 0.09mmol) se
 15 disolvió en 6 mL HCl 1M en dioxano. La solución se agitó a
 temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió
 y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna
 en gel de sílice, eluyendo con un gradiente DCM hasta 20%
 MeOH/DCM para dar el compuesto del título como un sólido.

20 Rendimiento: 21 mg (42%)

CL-EM (Método 1): Tr 5.50, m/z 456 [M⁺]

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.01-2.19 (22H, m), 2.33 (1 H,m), 2.64
 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.21 (2H, m), 3.16 (6H, s), 3.35-3.50
 (2H, m), 4.78-5.08 (2H₁ m), 7.16-7.36 (3H, m), 7.46-7.60
 25 (3H,m), 9.31 (2H, s).

Ejemplo 62



5

Preparado de conformidad con el método usado en el Ejemplo 61 pero usando el Ejemplo 50 en lugar del Ejemplo 47 fue clorohidrato de metansulfonato [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[2-(4-metilaminometil-fenil)-etil]-amonio, (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexil}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 2-(4\text{-Metilaminometil-fenil})\text{-etilo}$

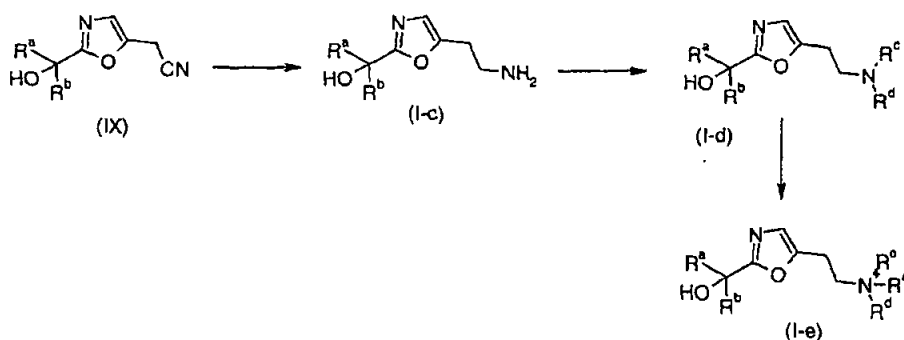
10

Rendimiento: 51%

CL-EM (Método 5): Tr 4.64 min, m/z 462 $[M^+]$

^1H RMN (MeOD) δ 1.01-1.41 (6H, m), 1.50-1.81 (4H, m), 2.39 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.08-3.27 (8H, m), 3.39-3.57 (2H, m), 4.19 (2H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.39-7.59 (7H, m).

15



20

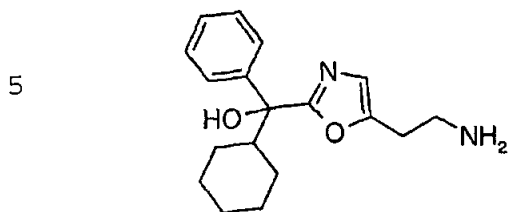
Esquema de reacción 7

Los siguientes compuestos ejemplo se prepararon usando la

25

ruta mostrada en el Esquema de reacción 7.

Ejemplo 63



[5-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclohexil-fenil-metanol. (I-c):

R^a = Ph, R^b = c-Hexilo

10 A una solución de [2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-
oxazol-5-il]-acetonitrilo (Intermediario 12) (600 mg, 2.0
mmol) en THF (20 mL) se calentó a 55°C se le agregó gota a
gota una solución de complejo de borano-dimetilsulfuro (2 mL
de 2 M en THF, 4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante
15 90 minutos luego se permitió enfriar a temperatura ambiente.
La mezcla se enfrió luego en un baño de hielo y se apagó por
la adición gota a gota de metanol (5 mL) seguido por ácido
clorhídrico (1 N, 2 mL). Esta mezcla se agitó durante 30
minutos luego se neutralizó con carbonato ácido de sodio
20 acuoso saturado. La mezcla se dividió entre agua (80 mL) y
acetato de etilo (80 mL), el acuoso se extrajo con acetato de
etilo (2 x 50 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre
sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a un aceite. El
residuo se purificó por cartucho SCX, lavando con metanol
25 luego eluyendo con amoníaco 4N en metanol para dar el

compuesto del título como un aceite incoloro.

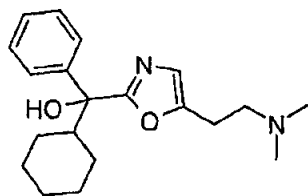
Rendimiento: 400 mg (67%)

CL-EM (Método 2): Tr 2.18 min, m/z 283 [MH⁺-H₂O]

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.10-1.38 (7 H, m), 1.54-1.77 (3 H, m),
 5 2.28 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.98 (2H, t), 3.67 (1 H, br s),
 6.72 (1 H, s), 7.24 (1 H, m), 7.34 (2H, m), 7.62 (2H, m).

Ejemplo 64

10



Ciclohexil-[5-(2-dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-fenil-
metanol. (I-d): R^a = Ph, R^b = c-Hexilo. R^c = R^d = CH₃

15 A una solución de [5-(2-amino-etil)-oxazol-2-il]-
 ciclohexil-fenil-metanol (Ejemplo 63) (250 mg, 0.83 mmol) en
 1,2-dicloroetano (5 mL) se agregó formaldehído (0.3 mL de 37%
 solución en agua, 4.0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio
 (352 mg, 1.7 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura
 20 ambiente durante 6 horas luego DCM (10 mL) y carbonato ácido
 de sodio acuoso saturado (10 mL) se agregaron y mezclaron a
 fondo. Los orgánicos se aislaron a través de un cartucho de
 separación de fase y se evaporaron a un aceite. La
 purificación por cromatografía de columna instantánea sobre
 25 gel de sílice usando una mezcla de 10% metanol: 90% DCM como



No. 08-019260- -00000-0000

Fecha: 2008-02-25 16:57:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264



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] 81
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 263
- ◆ 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 Febrero 23-2008

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 19260
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/002956
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4969

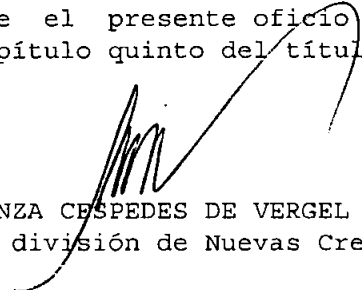
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 ABR. 2008
adpall