

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019260-00003-0000

Fecha: 2008-08-05 16:01:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 88

Re: P1.-ARGENTA DISCOVERY LTD.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE AZOL Y
TIAZOL Y SUS USOS".-Clase A61K 31/421.-Expediente
número 08-019.260.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Abril de 2008 y a mi memorial de plazo de 5 de Junio del mismo año.

2. Dando cumplimiento al mencionado requerimiento, atentamente me permito presentar a ese Despacho documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con sus Traducciones Oficiales Nos. 2008-08-01-543, 2008-08-01-544, 2008-08-01-545 y 2008-08-01-546 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 799579, 799578, 799577, 799576 y 799569 de 4 de Agosto de 2008, respectivamente.

3. De otro modo, me permito presentar fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, del documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ en los términos del párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ARGENTA DISCOVERY LTD**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y domiciliada en Essex, Inglaterra.

En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerm e personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ARGENTA DISCOVERY LTD**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLORED A)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. Con el texto del documento mencionado presento, así mismo, fotocopias, debidamente autenticadas por Notario Público, de:

- (a) Certificación Notarial expedida el 23 de Junio de 2008, que acredita la representación del solicitante; y
- (b) Traducción Oficial No. 2008-07-16-518 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 792097 de 17 de Julio de 2008.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

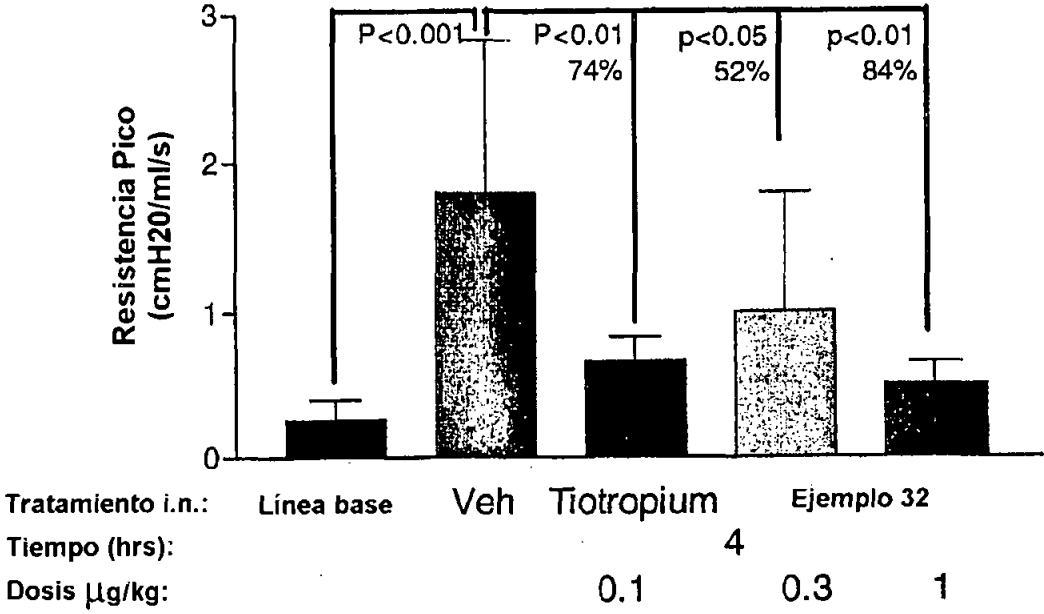


FIG 1.

eluyente dió el compuesto del título como un sólido blanco.

Rendimiento: 200 mg (73%)

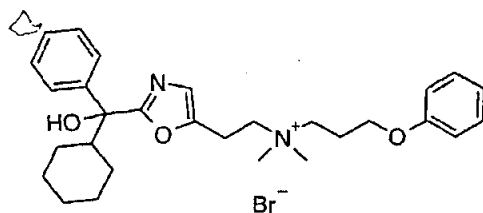
CL-EM (Método 2): Tr 2.20 min, m/z 329 [MH⁺]

RMN corresponde al Ejemplo 66.

5

Ejemplo 65

10



Bromuro de {2-[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-e): R^a = Ph, R^b = c-Hexilo, R^c = R^d = CH₃, R^e = 3-Fenoxipropilo

A una solución de ciclohexil-[5-(2-dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-fenil-metanol (Ejemplo 64) (10.5 mg, 0.03 mmol) en una
mezcla de acetonitrilo (0.5 mL) y cloroformo (0.75 mL) se le agregó
bromuro 3-fenoxipropilo (50 µL, 0.32 mmol). Esta mezcla se calentó a
50°C durante 6 horas luego el solvente se removió in vacuo. La
purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de
sílice usando un gradiente de 2-10% metanol en DCM como eluyente dió el
compuesto del título como un sólido blanco.

Rendimiento: 8.6 mg (53%)

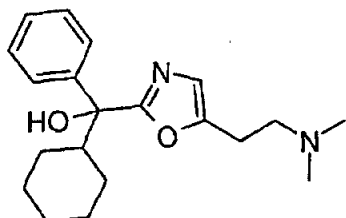
CL-EM (Método 1): Tr 8.66 min, m/z 463 [M⁺]

¹H RMN (MeOD) δ 1.06-1.35 (6H, m), 1.66 (4H, m), 2.24
(2H, m), 2.37 (2H, m), 3.17 (6H, s), 3.29 (1H, m), 3.59 (2H,

m), 3.66 (2H, m), 4.06 (2H, t), 6.91-6.97 (3H, m), 6.99 (1 H, s), 7.20-7.33 (5H, m), 7.50 (2H, m).

Ejemplo 66

5



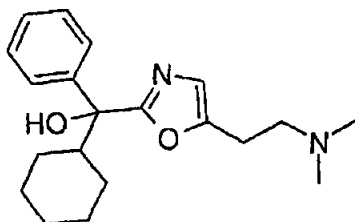
10 [5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclohexil-fenil-metanol. (I-d): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c = R^d = \text{CH}_3$ (primer enantiómero eluido)

El compuesto del título se aisló siguiendo CLAR quiral preparativa del Ejemplo 64. (Chiralpax IA, 250 x 20mm i.d.; 5% etanol / 95% heptano / 0.1% dietilamina; 15 mL/min; Tr 12 minutos).

15 CL-EM (Método 1): Tr 6.74 min, m/z 329 $[\text{MH}^+]$

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.10-1.37 (7H, m), 1.61-1.76 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.57 (2H, t), 2.81 (2 H, t), 3.66 (1 H, s), 6.69 (1 H, s), 7.24 (1 H, m), 7.34 (2H, t), 7.63 (2H, d).

20 Ejemplo 67



25

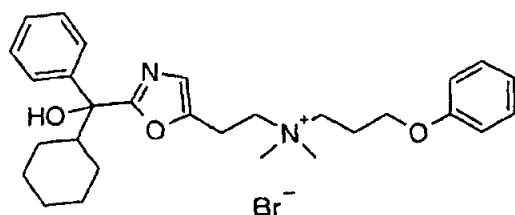
[5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclohexil-fenil-metanol. (I-d): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c = R^d = \text{CH}_3$ (segundo enantiómero eluido)

El compuesto del título se aisló siguiendo CLAR quiral preparativa del Ejemplo 64 usando las afecciones reportadas por el Ejemplo 66; (Tr 13.5 minutos).

CL-EM (Método 1): Tr 6.76 min, m/z 329 [MH⁺]

RMN corresponde al Ejemplo 66.

10 Ejemplo 68



15 Bromuro de {2-[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (I-e): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c = R^d = \text{CH}_3$, $R^e = \text{3-fenoxipropilo}$ - Enantiómero 1

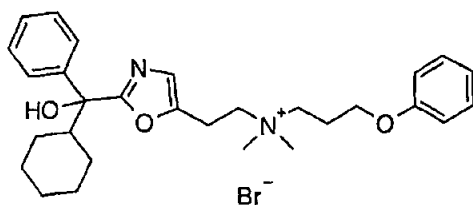
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto en el Ejemplo 66 usando el método en el Ejemplo 65.

20 CL-EM (Método 1): Tr 8.54 min, m/z 463 [M⁺]

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0.95-1.28 (6H, m), 1.48-1.70 (4H, m), 2.12-2.28 (3H, m), 3.11 (6H, s), 3.20 (2H, t), 3.51 (2H, m), 3.61 (2H, m), 4.03 (2H, t), 5.89 (1 H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.00 (1 H, s), 7.20-7.24 (1 H, m), 7.28-7.34 (4H, m), 7.43-7.47 (2H, m).

Ejemplo 69

5



Bromuro {2-[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (I-e): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c = R^d \text{CH}_3$, $R^e = \text{3-fenoxipropilo}$ - Enantiómero 2}

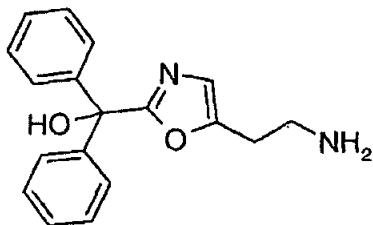
El compuesto del título se preparó del compuesto en el
10 Ejemplo 67 usando el método en el Ejemplo 65.

CL-EM (Método 1): Tr 8.62 min, m/z 463 [M^+]

RMN corresponde al Ejemplo 68.

Ejemplo 70

15



20 [5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-difenil-metanol (I-c): $R^a = R^b = \text{Ph}$

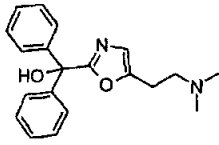
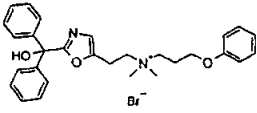
A una solución de [2-(hidroxi-difenil-metil)oxazol-5-il]-acetonitrilo (Intermediario 13) (0.36 g, 1.2 mmol) en IMS (7 mL) se le agregó Niquel Raney (cantidad catalítica) y la suspensión se agitó bajo
25 una atmósfera de gas hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante la

noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se lavó con IMS y el filtrado se concentró in vacuo para proporcionar un aceite café, el cual se usó sin purificación adicional.

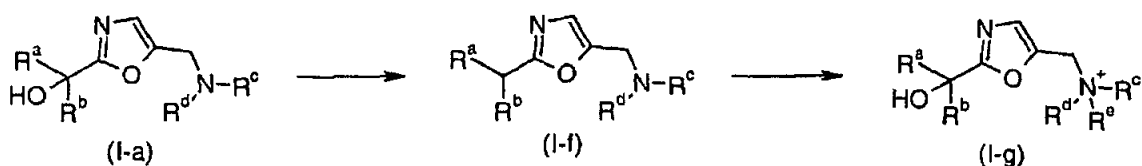
CL-EM (Método 2): Tr 1.85 min, m/z 295 [M⁺]

5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.66-2.73 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.25- 7.37 (m, 10 H).

Los siguientes compuestos ejemplo se prepararon en una manera similar, usando la ruta mostrada en el Esquema de reacción 7.

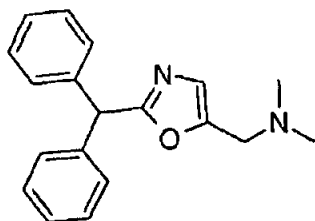
Ejemplo	Nombre	Estructura	¹ H RMN	CLEM
10 71	[5-(2-Dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-difenil-metanol. (I-d): R ^a = R ^b = Ph, R ^c = R ^d = CH ₃		(CDCl ₃): δ 2.55 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 4.50 (br.s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 10H).	(método 5): Tr 5.03 min, m/z 323 [MH ⁺]
15 72	Bromuro de {2-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-e): R ^a = R ^b = Ph, R ^c = R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-fenoxipropilo		(DMSO-d ₆) δ 2.17 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.24 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 12H).	(método 1): Tr 7.43 min, m/z 457 [M ⁺]

25 Los siguientes compuestos ejemplo se prepararon usando la ruta mostrada en el Esquema de reacción 8.



Esquema de reacción 8

5

Ejemplo 73

10

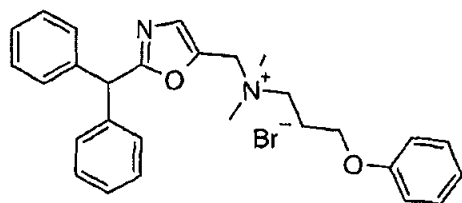
(2-Benzhidril-oxazol-5-ilmetil)-dimetil-amina. (I-f): $R^a = R^b$
 $= \text{Ph}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$

El trietilsilano (720 μL , 4.51 mmol) se agregó a una solución de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-difeníl-metanol (Ejemplo 1) (100 mg, 0.325 mmol) en DCM (0.7 mL), seguido por TFA (0.7 mL), y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se pasó sobre un cartucho SCX-2 y se liberó con solución de amoníaco 2M en metanol. Después de la evaporación de los volátiles el residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de 1-5% MeOH/DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro

Rendimiento: 74 mg (78%)

CL-EM (Método 5): Tr 5.03 min, m/z 293 $[\text{MH}^+]$

^1H RMN (CDCl_3): δ 2.24 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 5.59 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.22- 7.33 (m, 10H).

Ejemplo 74

5

Bromuro de (2-Benzhidril-oxazol-5-ilmetil)-dimetil-(3-fenoxi-propil)amonio, (I-q): $R^a = R^b = \text{Ph}$, $R^c, R^d = \text{Me}$, $R^e = 3\text{-Fenoxilpropilo}$.

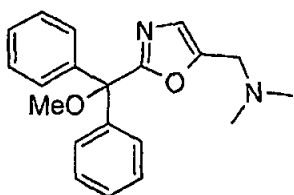
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 73 de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

Rendimiento: 87%

CL-EM (Método 1): Tr 8.05 min, m/z 427 $[M^+]$

^1H RMN (CDCl_3): δ 2.32 (m, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.59 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.62 (s, 1 H), 6.79 (d, 2H), 6.97 (t, 1 H), 7.20-7.32 (m, 12H), 7.61 (s, 1 H).

15

Ejemplo 75

20

[2-(Metoxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amina. (I-h): $R^a = R^b = \text{Ph}$, $R^c = R^d = R^f = \text{Me}$

A una solución de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-

25

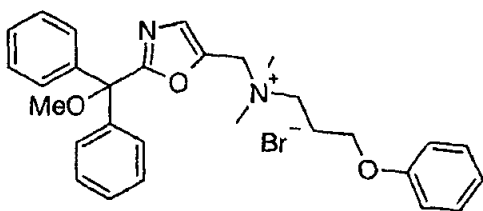
difenil-metanol (Ejemplo 1) (100 mg, 0.32 mmol) en 3 mL DMF bajo nitrógeno se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 16 mg, 0.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. El yodometano (40 μ L, 0.65 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El agua y EtOAc se agregaron y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó usando un cartucho NH_2 isoluto 10 g eluyendo con 5-10% EtOAc/ciclohexano para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 56mg (53%)

CLEM (Método 4): Tr 2.22min, m/z 323 [MH^+]

^1H RMN (CDCl_3): δ 2.21 (s, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 6.99 (s, 1 H), 7.23- 7.37 (m, 6H), 7.43-7.52 (m, 4H).

Ejemplo 76



Bromuro de [2-(Metoxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-j): $\text{R}^a = \text{R}^b = \text{Ph}$, $\text{R}^c, \text{R}^d = \text{Me}$, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$. $\text{R}^f = \text{Me}$.

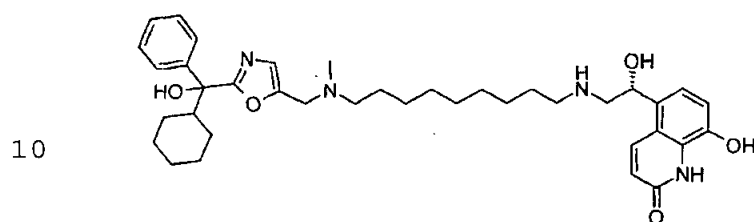
El compuesto del título se preparó del Ejemplo 75 de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

Rendimiento: 40mg (45%)

CLEM (Método 5): Tr 7.46min, m/z 457 [M⁺]

¹H RMN (MeOD): δ 2.27 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.88 (dd, 2H),
5 6.96 (m, 1 H), 7.25-7.34 (m, 8H), 7.47 (m, 4H), 7.62 (s, 1 H).

Ejemplo 77



5-[(R)-2-(9-{[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino}-nonilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

15 Una solución de 5-[(R)-1-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(9-{[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino}-nonilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (75 mg, 0.10 mmol) en THF seco (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (48
20 μL, 0.30 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron, y concentraron hasta secarse para
25 proporcionar una goma verde/café. Esto se purificó por CLAR

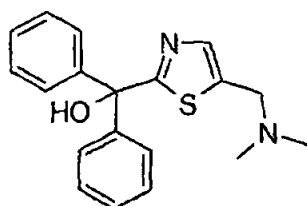
preparativa (sistema 1, 25% B + 1.7% B/min). Las fracciones
 producto se concentraron, el residuo se tomó en MeOH/DCM, se
 pasó sobre un cartucho SCX-2, y se liberó usando solución de
 amoníaco 2 M en MeOH. La evaporación del solvente in vacuo
 5 proporcionó el compuesto del título como una goma amarilla.

Rendimiento: 21 mg, 33%.

CL-EM (método 2): Tr 2.22 min, m/z 645 [MH⁺].

Ejemplo 78

10



(5-Dimetilaminometiltiazol-2-il)difenil metanol. (XXVIII): R^a

15 = Ph, R^b = Ph, R^c = Me, R^d = Me

El DCE (3ml) se agregó a una mezcla de AIBN (5.84 mg,
 0.036 mmol), N-bromosuccinimida (0.070 g, 0.391 mmol) e
 Intermediario 30 (0.1 g, 0.355 mmol). La suspensión se colocó
 en un baño de aceite precalentado a 90°C. Después de 40
 20 minutos la reacción se juzgó completa de conformidad con el
 análisis CL-EM. La solución se vació en una mezcla de éter de
 dietilo y carbonato ácido de sodio saturado y las capas se
 separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se
 secó (MgSO₄) y evaporó. El residuo se disolvió en THF (2 ml),
 25 se enfrió a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató

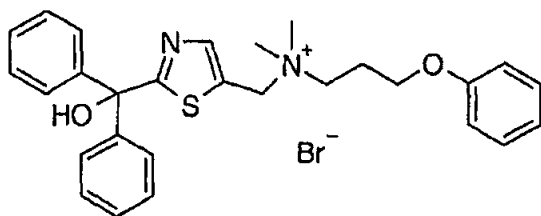
con una solución 2M de dimetilamina en THF (0.178 ml, 0.355 mmol). Después de entibiar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía de columna (SiO₂, 8g) eluyendo con 50% EtOAc en iso-hexano para dar el material deseado.

Rendimiento = 0.06 g (51%)

CL-EM (Método 6): Tr 2.84 min, m/z 325 [MH]⁺.

¹H RMN, 400 MHz, DMSO-d₆: 7.5 (1H, s), 7.4 (4H, m), 7.3-7.2 (7H, m), 3.6 (2H, s) and 2.1 (6H, s).

Ejemplo 79



Bromuro de [2-(hidroxidifenilmetil)thiazol-5-ilmetil]dimetil-(3-fenoxipropil)amonio. (XXIX): R^a = Ph, R^b = Ph, R^c = Me, R^d = Me, R^e = 3-fenoxi-1-propilo

Fenoxipropilbromuro (0.438 g, 2.034 mmol) se agregó a una solución del Intermediario 3 (0.055 g, 0.170 mmol) en CHCl₃ (1 ml) y MeCN (1 ml). La solución se calentó a 55°C durante 20 h, lo cual TLC (10% MeOH en DCM) indicó terminación pura de la reacción. Los solventes se evaporaron y el residuo se sometió a cromatografía de columna (SiO₂, 8g) eluyendo con 5 hasta 15% MeOH en DCM para dar el material deseado como un sólido

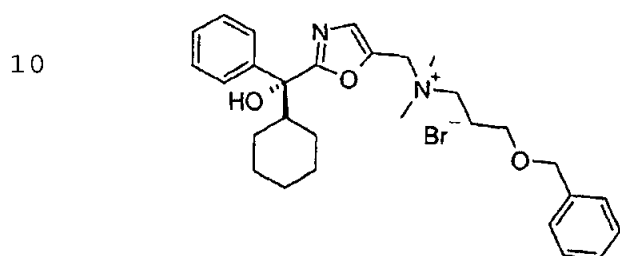
blanco.

Rendimiento = 0.061 g (66.7%)

CL-EM (Método 1): Tr 2.39 min, m/z 459 [M-Br]⁺.

¹H RMN, 400 MHz, DMSO-d₆: 8.0 (1H, s), 7.5 (1 H, s), 7.4
5 (4H, m), 7.3-7.2 (8H, m), 6.9 (3H, m), 4.9 (2H, s), 4.0 (2H,
s), 3.4 (2H, m), 6.1 (6H, s) y 2.2 (2H, m).

Ejemplo 80



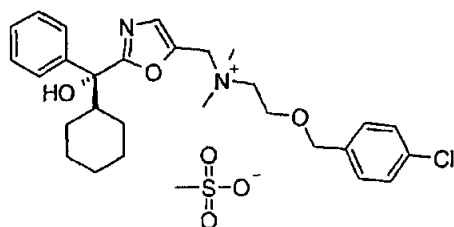
15 Bromuro de (3-benciloxi-propil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-
fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio, (I-b): R^a = Ph,
R^b = c-Hexilo, R^c, R^d = CH₃, R^e = 3-Benciloxi-propilo

El compuesto del título se preparó de conformidad con el
método usado para preparar el Ejemplo 8.

CL-EM (Método 5): Tr 7.26 min, m/z 463 [M⁺]

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0.90-1.29 (m, 6H), 1.50-1.74 (m, 4H),
2.04 (m, 2H), 2.26 (m, 1 H), 2.98 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.27
(m, 2H), 3.45 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.08 (s, 1
H), 7.24 (t, 1 H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.46 (d, 2H), 7.52 (s, 1
H).

25

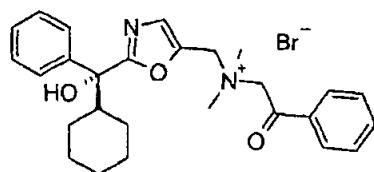
Ejemplo 81

Metansulfonato de [2-(4-Cloro-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 = CH₃, R^e = 2-(4-Cloro-benciloxi)-etilo

El compuesto del título se preparó de conformidad con el método usado para preparar Ejemplo 8.

CL-EM (Método 1): Tr 8.73 min, m/z 483 [M+].

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.02-1.49 (7H, m), 1.56-1.79 (3H, m), 2.21-2.34 (1 H, m), 2.67 (3H, s), 3.14 (6H, s), 3.64 (2H, b s), 3.88 (2H, b s), 4.49 (2H, s), 4.79-4.99 (3H, m), 7.16-7.36 (7H, m), 7.43 (1H, s), 7.51-7.58 (2H, m).

Ejemplo 82

Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-oxo-2-fenil-etil)-amonio, (I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexilo, R^c, R^d = CH₃, R^e = 2-Oxo-2-fenil-etilo

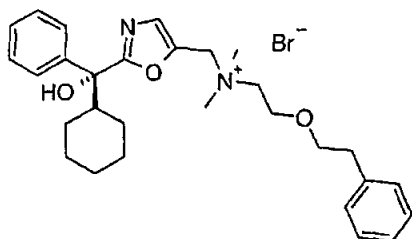
El compuesto del título se preparó de conformidad con el

método usado para preparar el Ejemplo 8.

CL-EM (Método 2): Tr 2.53 y 2.60 min, m/z 433 [M+].

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.02-1.87 (10H, m), 2.17-2.32 (1
5 H, m), 3.59 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.89 (1H, b s),
5.28 (1H, d), 5.47 (1H, d), 5.76 (2H, s), 7.17-7.33
(3H, m), 7.42 (1 H, s), 7.45-7.54 (4H, m), 7.61-7.67
(1 H, m), 8.05-8.11 (2H, m).

10 Ejemplo 83

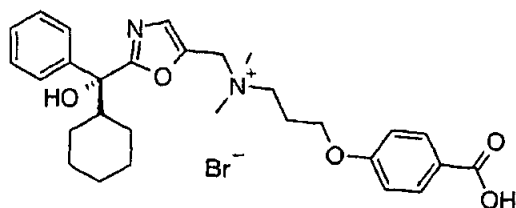


15 Bromuro de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenetiloxi-etil)-amonio, (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = \text{2-Fenetiloxi-etilo}$

El compuesto del título se preparó de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

20 CL-EM (Método 1): Tr 8.51 min, m/z 463 [M+].

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.07-1.40 (m, 7H), 1.60-1.80 (m,
3H), 2.32 (m, 1 H), 2.87 (t, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.72-
3.87 (m, 6H), 4.17 (s, 1 H), 4.91 (dd, 2H), 7.16 (m,
3H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.57 (d,
25 2H).

Ejemplo 84

Bromuro de [3-(4-carboxi-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 = CH₃, R^e = 3-(4-Carboxi-fenoxi)-propilo

El NaOH 1 M (0.209mL) se agregó a una solución de bromuro de [2-((R)-Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio (Ejemplo 53) (41 mg, 0.069mmol) en H₂O (3 mL) y MeOH (3mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y luego HCl 1 M (2mL) se agregó. La solución se secó por congelado y el producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna eluyendo con MeOH 20% en DCM para dar el compuesto del título el cual se asumió a ser la sal de bromuro.

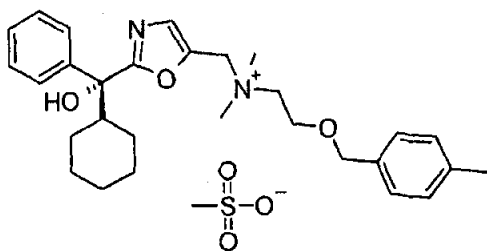
Rendimiento: 40mg (100%)

CL-EM (Método 1): Tr 7.35 min, m/z 493 [M+].

¹H RMN (CD₃OD): δ 1.02-1.39 (6H, m), 1.53-1.79 (4H, m), 2.22-1.46 (3H, m), 3.12 (6H, s), 3.39-3.52 (2H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.16-7.35 (3H, m), 7.48-7.56 (4H, m), 7.95-8.02 (2H, m).

Ejemplo 85

5



Metansulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-
oxazol-5-ilmetil-dimetil-[2-(4-metil-benciloxil-etil)]-amonio.
(I-b): R^a = Ph, R^b = c-Hexilo, R^c, R^d = CH₃, R^e = 2-(4-Metil-
benciloxi)-etilo

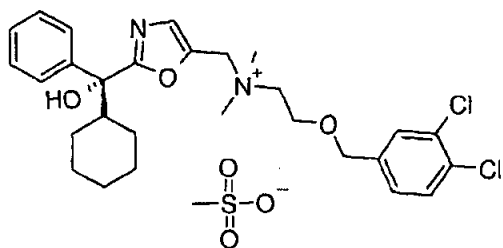
10 El compuesto del título se preparó de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

CL-EM (Método 1): Tr 8.67 min, m/z 463 [M⁺].

¹H RMN (CDCl₃): δ 1.03-2.07 (10H, m), 2.22-2.43 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.14 (6H, s), 3.64 (2H, bs),
 15 3.86 (2H, b s), 4.48 (2H, s), 4.60 (1 H, b s), 4.82-5.02 (2H, m), 7.04-7.37 (7H, m), 7.42 (1H, s), 7.55 (2H, d).

Ejemplo 86

20



25

Metansulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[2-(3,4-dicloro-benciloxi)-etil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 2-(3,4-$
Dicloro-benciloxi)-etilo

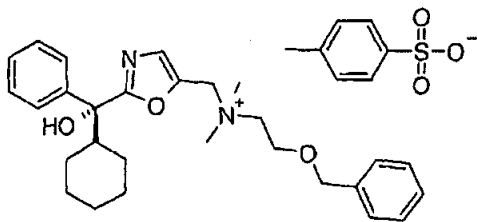
5 El compuesto del título se preparó de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

CL-EM (Método 1): Tr 9.09 min, m/z 517 [M+].

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.03-1.39 (7H, m), 1.58-1.80 (3H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.17 (6H, s), 3.71-3.77 (2H, m), 3.89-3.98 (2H, m), 4.42 (1 H, s), 4.49 (2H, s), 4.87-5.04 (2H, m), 7.11-7.33 (4H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.53-7.59 (2H, m).

Ejemplo 87

15



20

Tolueno-4-sulfonato de (2-benciloxi-etil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b):
 $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 2\text{-Benciloxi-etilo}$

El compuesto del título se preparó de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8 usando 2-(benciloxietil)-p-toluensulfonato.

25

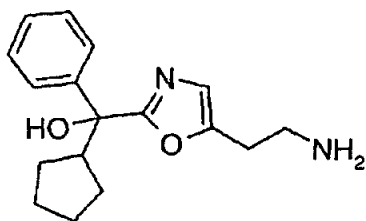
CL-EM (Método 2): Tr 2.60 m/z 449 [M+].

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.02-1.76 (10H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 3.19 (6H, s), 3.69 (2H, b s), 3.86 (2H, b s), 4.25 (1H, b s), 4.48 (2H, s), 4.89-5.07 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.16-7.43 (9H, m), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d).

5

Ejemplo 88

10



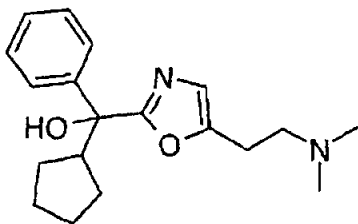
[5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclopentil-fenil-metanol. (I-c): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$.

Preparado de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 70. CL-EM (Método 2): Tr 2.03 min, m/z 287 [MH⁺]

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28-1.71 (m, 11 H), 2.78 (t, 2H), 2.97 (m, 3H), 6.72 (s, 1 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H).

20 Ejemplo 89



25 Ciclopentil-[5-(2-dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-fenil-

metanol. (I-c): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Pentilo}$. $R^o = R^d = \text{CH}_3$

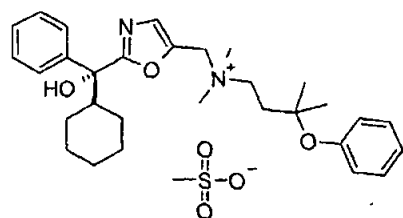
Preparado de conformidad con el método usadp para preparar Ejemplo 64.

CL-EM (Método 2): Tr 2.05 min, m/z 315 $[\text{MH}^+]$

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.29-1.70 (m, 8H), 2.26 (s, 6H), 2.57 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.97 (m, 1 H), 3.68 (br s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 7.33 (t, 2H), 7.62 (d, 2H).

Ejemplo 90

10



15

Metansulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-metil-3-fenoxi-butil)-amonio. (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{c-Hexilo}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$, $R^o = \text{3-Metil-3-fenoxi-butilo}$

El compuesto del título se preparó de conformidad con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

20

Rendimiento: 5mg (6%)

CL-EM (Método 4): Rt. 2.85 min, m/z 477 $[\text{M}^+]$.

25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0.70-2.00 (16H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.16-2.30 (1 H, m), 2.62 (3H, s), 3.07 (6H, s), 3.44-3.55 (2H, m), 4.77-4.91 (2H, m), 6.83 (2H, d), 6.97-7.27 (5H, m), 7.43-7.52 (4H, m).

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención en el receptor muscarínico M3 y (en el caso del Ejemplo 77) el receptor adrenérgico β_2 , se determinaron por los siguientes ensayos:

Ensayos de Enlace de Radioligando del Receptor Muscarínico

Los estudios de enlace del radioligando que utilizan [^3H]-N-metil escopolamina ([^3H]-NMS) y membranas celulares comercialmente disponibles que expresan los receptores muscarínicos humanos (M2 y M3) se usaron para evaluar la afinidad de antagonistas muscarínicos para receptores M2 y M3. Las membranas en solución amortiguadora TRIS se incubaron en placas de 96 pozos con [^3H]-NMS y antagonista M3 a varias concentraciones durante 3 horas. Las membranas y radioligando enlazado se cosecharon entonces por filtración y se permitió que secaran durante la noche. El fluido de escintilación se agregó entonces y el radioligando enlazado se cuenta usando el contador de escintilación Canberra Packard Topcount.

La vida media de los antagonistas en cada receptor muscarínico se midió usando el radioligando alternativo [^3H]-QNB y una adaptación del ensayo de

afinidad anterior. Los antagonistas se incubaron durante 3 horas a una concentración 10 veces mayor que su K_i , como se determina con el ligando [^3H]-QNB, con membranas que expresan los receptores muscarínicos humanos. Al final del este tiempo, se agregó [^3H]-QNB a una concentración 25 veces mayor que su K_d para el receptor a estudiarse y la incubación continuó durante varios periodos de tiempo desde 15 minutos hasta 180 minutos. Las membranas y radioligando enlazado se cosecharon entonces por filtración y se permitió que secaran durante la noche. El fluido de escintilación se agregó entonces y el radioligando se cuenta usando un contador de escintilación Canberra Packard Topcount.

La relación a la cual se detecta [^3H]-QNB enlazado a los receptores muscarínicos se relaciona a la relación a la cual el antagonista se disocia del receptor, esto es, a la vida media de los antagonistas en los receptores.

Los siguientes compuestos se probaron en el ensayo de enlace del receptor:

5

10

15

20

25

Ejemplo	Ki enlazado a M3
1	++
2	+++
3	NT
4	+++
5	+
6	+++
7	++
8	+++
9	+++
10	NT
11	+++
12	+++
13	++
14	+
15	++
16	NT
17	NT
18	NT
19	NT
20	NT
21	NT
22	NT
23	NT

5

10

15

20

25

24	NT
25	NT
26	+
27	NT
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+++
33	+++
34	+++
35	++
36	+++
37	+++
38	++
39	+
40	+++
41	+
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	++
48	+++
49	+++
50	+
51	++
52	++
53	++
54	++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	++
60	+
61	+++
62	+++
63	NT
64	NT
65	+++
66	++
67	+++
68	++
69	+++
70	NT
71	++
72	+++
73	+
74	+
75	NT

5

76	+
77	+
78	NT
79	+++
80	+++
81	+++
82	NT
83	NT
84	NT
85	NT
86	NT
87	NT
88	NT
89	NT
90	NT

Los compuestos con un K_i enlazado a M3 < 1 nM se indican
10 '+++'; aquellos con K_i entre 1 y 10nM como '++' y aquellos con
más de 10nM como '+'. Todos los compuestos probados tienen
valores K_i <5 μ M. Los compuestos marcados 'NT' no se probaron
en este ensayo.

15 Ensayos de Enlace de Radioligando del Receptor Adrenérgico β

Los estudios de enlace del radioligando que utilizan
[¹²⁵I]-yodocianopindolol y membranas de célula comercialmente
disponibles que expresan el receptor adrenérgico β_2 humano se
usaron para evaluar la afinidad de los antagonistas para el
20 receptor adrenérgico β_2 . Las membranas y perlas SPA se
incubaron con [¹²⁵I]-yodocianopindolol y el antagonista β_2 a
varias concentraciones durante 3 horas a temperatura ambiente
en solución amortiguadora TRIS. Este ensayo se realizó en
placas de 96 pozos que se leen usando el contador Wallac
25 Microbeta. El Ejemplo 77 exhibe un valor K_i de <100nM en este

ensayo.

Análisis de Inhibición de la Activación del Receptor M3 por medio de Movilización de Calcio

5 Las células CHO que expresan el receptor M3 humano se sembraron e incubaron durante la noche en placas cubiertas de colágeno de 96 pozos (pared negra, fondo transparente) a una densidad de 50000/75 μ l de medio en suero al 3%. Al día siguiente, el pigmento sensible al calcio (Molecular Devices, Cat # R8041) se preparó en solución amortiguadora HBSS con la adición de probenecida 5mM (pH 7.4). Un volumen igual de la solución de pigmento (75 μ l) se agregó a las células e incubó por 45 minutos seguido por la adición de 50 μ l de antagonistas muscarínicos o vehículo. Después de 15 minutos adicionales la placa se leyó en una FLEXstation™ (excitación 488nm, emisión 525nm) por 15 segundos para determinar la fluorescencia de línea base. El agonista muscarínico Carbachol se agregó entonces a una concentración EC₈₀ y la fluorescencia se mide por 60 segundos adicionales. La señal se calculó al substrair la respuesta pico de la media de la fluorescencia de línea base en pozos de control en ausencia de antagonista. El porcentaje de la respuesta máxima en presencia del antagonista se calculó entonces con objeto de generar curvas IC₅₀.

Evalución de potencia y duración de acción en tráqueas de conejillos de indias aisladas

Se llevaron a cabo los experimentos a 37°C en solución Krebs-Henseleit modificada, (NaCl 114mM, NaHCO₃ 15mM, MgSO₄ 1mM, CaCl₂ 1.3mM, KCl 4.7mM, glucosa 11.5mM y KH₂PO₄ 1.2mM, pH 7.4) gasificado con 95% O₂/5% CO₂. Se agregó indometacina hasta una concentración final de 3μM.

Las tráqueas se removieron de conejillos de indias Dunkin Hartley machos adultos y se diseccionan del tejido antes de abrir longitudinalmente en una línea opuesta al músculo. Se cortaron tiras individuales de 2-3 anillos de cartílago a lo ancho y se suspenden usando hilo de algodón en baños de órganos enchaquetados en agua de 10ml y enlazados a un transductor de fuerza que asegura que el tejido se localiza entre dos electrodos de platino. Las respuestas se registraron por medio de un sistema de adquisición de datos MP100W/Acknowledge conectado a una PC. Los tejidos se equilibraron durante una hora bajo un tono latente de 1g y se someten entonces a estimulación de campo eléctrico a una frecuencia de 80Hz con un ancho de pulso de 0.1ms, un pulso unipolar, disparado cada 2 minutos. Se generó una curva de "respuesta al voltaje" para cada tejido y se aplica entonces un voltaje submáximo a cada pieza de tejido de acuerdo con su propia respuesta al voltaje. Los tejidos se lavaron con solución Krebs y se permite que se estabilizen bajo

estimulación antes de la adición del compuesto de prueba. Las curvas de respuesta a la concentración se obtienen por adición cumulativa del compuesto de prueba en incrementos de medio log. Una vez que la respuesta a cada adición ha alcanzado una planicie, se hace la siguiente adición. El porcentaje de inhibición de contracción estimulada por EFS se calcula para cada concentración de cada compuesto agregado y las curvas de respuesta a la dosis se construyen usando el software Graphpad Prism y el EC_{50} se calcula para cada compuesto.

Los estudios de inicio del tiempo y la duración de acción se realizaron al agregar la concentración EC_{50} determinada previamente del compuesto a los tejidos contraídos con EFS y la respuesta permitida en la panicie. El tiempo que toma alcanzar el 50% de esta respuesta se determinó para ser el inicio del tiempo. Los tejidos se lavaron entonces completamente del compuesto al hacer fluir el baño de tejido con solución Krebs fresca y el tiempo que toma la contracción en la respuesta a EFS para regresar al 50% de respuesta en presencia del compuesto se mide. Esto se llama la duración de acción.

Broncoconstricción Inducida por Metacolina in vivo

Se identificaron individualmente conejillos de indias machos (Dunkin Hartley), que pesan 500-600g alojados en grupos de 5. los animales se permitieron que se aclimaten a su

ubicación circundante por al menos 5 días. Durante este tiempo y el tiempo de estudio, se permitió el acceso de los animales a agua y alimento ad libitum.

Se anestesiaron los conejillos de indias con el halotano (5%) anestésico inhalado. El compuesto de prueba o vehículo (0.25 - 0.50 ml/kg) se administró intranasalmente. Los animales se colocaron en una almohadilla de calentamiento y se permitió que se recuperaran antes de regresar a sus jaulas de alojamiento.

Hasta 72 horas después de dosificar, los conejillos de indias se anestesiaron terminalmente con Uretano (250 μ g/ml, 2ml/kg). En el punto de anestesia quirúrgica, la vena yugular se canuló con una cánula i.v. portex llenada con solución salina amortiguada en fosfato heparinizada (hPBS) (10U/ml) para administración i.v. de metacolina. La tráquea se expuso y canuló con una cánula portex rígida y el esófago se canuló transitoriamente con un tubo de alimentación infantil portex flexible. La respiración animal espontánea se conectó entonces a un sistema de medición pulmonar (EMMS, Hants, RU) que consiste de una neumotráquea de flujo y un transductor de presión. La cánula traqueal se enlazó a una neumotráquea y la cánula esofagal se enlaza a un transductor de presión.

La cánula esofagal se colocó para dar una resistencia de línea base de entre 0.1 y 0.2cmH₂O/ml/s. Una lectura de línea base de 2 minutos se registró antes de la administración i.v. de

metacolina (hasta $30\mu\text{g/kg}$, 0.5ml/kg). Se tomó un registro de 2 minutos de la constricción inducida desde el punto de administración i.v. El software calcula la resistencia pico y un área de resistencia bajo la curva (AUC) durante cada 2 minutos de periodo registrado que se usaron para analizar los efectos broncoprotectores de los compuestos de prueba. 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, se muestran en la Figura 1.

Inhibición de salivación inducida por pilocarpina por compuestos administrados i.n.

Los conejillos de indias ($450\text{-}550\text{g}$) se suministran por Harlan RU o David Hall, Staffs RU y se aclimatan a las instalaciones de alojamiento por un mínimo de tres días antes del uso. Se asignaron aleatoriamente los conejillos de indias en grupos de tratamiento y se pesaron. Cada animal se anesteció ligeramente (halotano al 4%) y se administra el compuesto o vehículo intranasalmente (0.5ml/kg) hasta 24 horas antes de estimular con pilocarpina. En el punto de tiempo de prueba, los conejillos de indias se anestesiaron terminalmente con uretano (solución al 25% en H_2O , 1.5g/kg). Una vez que se ha desarrollado suficiente anestesia (ausencia de reflejo al pinchado de dedo) cada animal tiene una almohadilla absorbente colocada en la boca durante 5 minutos para

secar la saliva residual, esta almohadilla se removió y reemplazó con una almohadilla previamente pesada nueva por 5 minutos para establecer una lectura de la producción de saliva de línea base. Al final de este periodo de 5 minutos, la almohadilla se removió y peso. Se insertó una
 5 nueva almohadilla previamente pesada en la boca antes de que cada animal reciba s.c. pilocarpina administrada bajo la piel en la parte trasera del cuello (0.6mg/kg @ 2ml/kg). La almohadilla se removió, se peso y reemplazó con una almohadilla previamente pesada nueva cada 5 minutos hasta 15 minutos.

10 La producción de saliva se calculó al substraer el peso previamente pesado de la almohadilla cada periodo de 5 minutos después de pesar la almohadilla y estos numeros se agregan en conjuntos para producir una acumulación de saliva durante 15 minutos. Cada periodo de 5 minutos deberá analizarse además
 15 del periodo de registro de 15 minutos completo. La producción de línea base de saliva se asume que es constante y se multiple por tres para producir una lectura para la producción de saliva de línea base durante 15 minutos.

La inhibición de saliva producida por el compuesto deberá
 20 calcularse usando la siguiente ecuación:

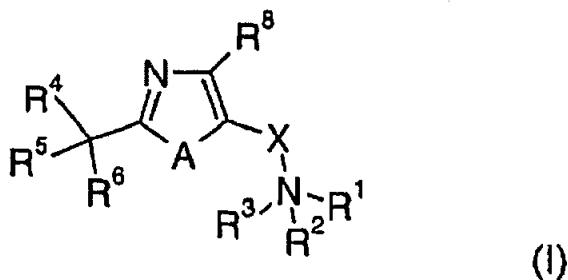
$$(1 - (\text{línea base de prueba}) / (\text{línea base Veh})) * 100.$$

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro a partir de la presente descripción de
 25 la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un compuesto de la fórmula (I):



10

caracterizado porque

- (i) R^1 es alquilo C_1-C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-[AE8]C(O)O-R^7$, ó $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un par libre, o alquilo C_1-C_6 ; o
- 15 (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 $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-[AE9]C(O)O-R^7$; o; $-Z-C(O)-R^7$; o
- (iii) R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se enlazan
- 20 forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es substituido por un grupo $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-[AE10]C(O)O-R^7$; 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

25 que consiste de arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo,

heteroarilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo;

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

A es un oxígeno o un átomo de azufre;

5 X es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

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;

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

Z es un grupo alquilenos C₁-C₁₆, alquilenos C₂-C₁₆ o alquilenos 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
 15 átomos de oxígeno o nitrógeno adicional;
 20

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

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

25 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 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 alquilenos, alquilenos o alquilenos;

Z es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁷ es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,

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 libre, 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 al que se enlaza es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^1 y R^3 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 R^2 es un par libre o alquilo C_1-C_6 , o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^5$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ o $-Z-C(O)-R^7$.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 y R^3 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 R^1 y R^3 , o R^1 y R^2 , 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 $-R^7$, $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ ó; $-Z-C(O)-R^7$:

Z es $-(CH_2)_{1-8}-$, opcionalmente substituidos hasta con tres carbonos por metilo,

Y es un enlace o $-O-$;

R^7 es metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o

tertbutilo; o

fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo,
dihidrobenzofuranilo, naftilo; o

piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo,
5 isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, thiazolilo,
benztiazolilo, quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo,
benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo,
benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo,
10 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 -(alquilo C₁-C₆)-
es -CH₂- o -CH₂CH₂-; o

15 heteroarilalquilo en donde la parte hetroarilo es
piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo,
benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benztiazolilo,
quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo, benzfurilo,
imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo,
20 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

25 heterocicloalquilo(alquilo C₁-C₆)-, en donde la parte

heterocicloalquilo es azetidínilo, piperidínilo, piperazínilo, Piperazínilo N sustituido tal como metilpiperazínilo, o tetrahidropirrolilo y la parte -(alquilo C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-. o

5 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;

10 piridilo, pirrolilo, pirimidínilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
15 benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazínilo, piridazínilo, triazínilo, 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)-
20 es -CH₂- o -CH₂CH₂-; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo azetidínilo, piperidínilo, piperazínilo, N-metilpiperazínilo, pirrolidínilo, morfolínilo, o tiomorfolínilo.

R⁹ y R¹⁰ son independientemente seleccionados de
25 hidrógeno; alquilo C₁-C₆; o cualquiera de aquellos

opcionalmente substituido arilo, heterocicloalquilo fusionado al arilo heteroarilo o arilo(alquilo C₁-C₈)- especialmente definidos por R⁷ en esta reivindicación; o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al cual se
5 enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o nitrógeno adicional.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en el grupo -NR¹R²R³, R¹ es metilo o
10 etilo, R² es -Z-NR⁹R¹⁰ o -Z-Y-R⁷, Y es un enlace o -O-, y -Z- es un radical alquileo recto o ramificado ligado al nitrógeno y -NR⁹R¹⁰ o -YR⁷ por una cadena de hasta 16 átomos de carbono, y R³ es metilo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9,
15 caracterizado porque R⁷ es fenilo, benzilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque R⁹ y R¹⁰ son de conformidad con la reivindicación 8.

20 12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en el grupo -NR¹R²R³, R² es -Z-NR⁹R¹⁰ o -Z-Y-R⁷, Y es un enlace o -O-, y -Z- es un radical alquileo recto o ramificado ligado al nitrógeno y -NR⁹R¹⁰ o -YR⁷ por una cadena de hasta 16 átomos de carbono, y R¹ y R³ junto con el
25 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
5 forman un anillo azetidínico, piperidínico, piperazínico, N-metilpiperazínico, pirrolidínico, morfolínico, o tiomorfolínico.

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, dihidrobenzofurilo o feniletilo.

10 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
15 independientemente seleccionados de metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- y tertbutilo; fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo; piridilo, pirrolilo, pirimidínico, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo,
20 furilo, benzfurilo, imidazolilo, benzimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazínico, piridazínico, triazínico, indolilo o indazolilo; indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; ciclopropilo,
25 ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y R^6 es -OH, un átomo

de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, nitrilo, o un grupo CONR^8 , en donde cada R^8 es independientemente metilo, etilo, o un átomo de hidrógeno.

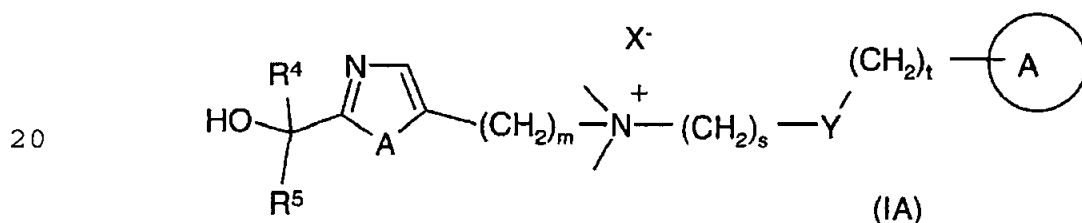
17. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque (i) cada de R^4 y R^5 es tienilo; o (ii) cada de R^4 y R^5 es fenilo; o (iii) uno de R^4 y R^5 es fenilo y el otro es ciclopentilo o ciclohexilo; o (iv) uno de R^4 y R^5 es tienilo, y el otro es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

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

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 $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

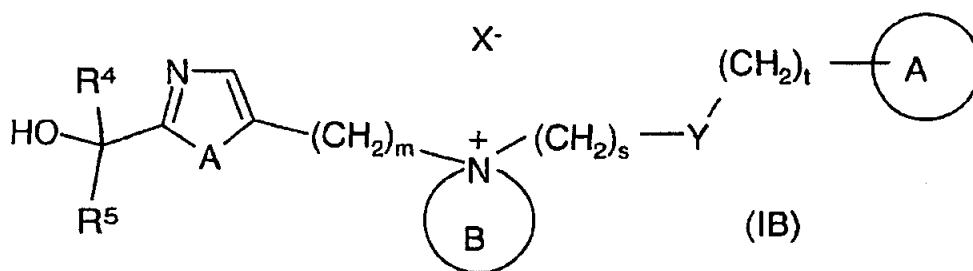
21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula (IA)



en donde A es $-\text{O}-$ u $-\text{S}-$; m es 1 ó 2; el anillo A es un anillo de fenilo opcionalmente substituido, o anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, o

sistema 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)



15

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 substituido, 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

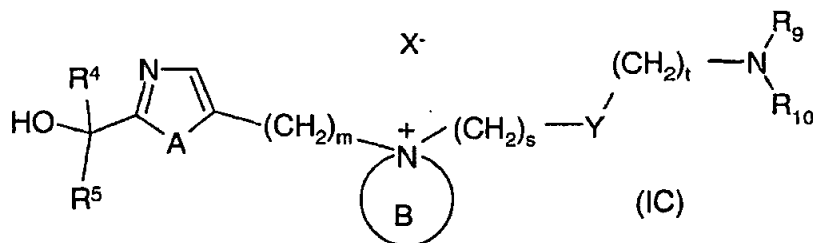
25

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 sustituyentes 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)

15



20 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
25 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-.

10 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.

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

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

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

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

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

25 sales de [2-((R)-Ciclohexilo-hidroxí-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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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

5 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

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

10 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

15 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

20 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 que tiene actividad agonista del adrenoreceptor 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
5 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.

10 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.

15 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
20 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.

25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 inducida vagalmente.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-08-01-543
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Michael Lightowler LLB

Documento No. 310/08

Destino: República de Colombia

EN HARLOW EN EL CONDADO DE ESSEX, INGLATERRA el día 4 de julio de
Dos Mil Ocho

ANTE MI

MICHAEL LIGHTOWLER un Notario Público debidamente nombrado bajo las
Leyes de Inglaterra y Gales

COMPARECIÓ Y APARECIO PERSONALMENTE

NICHOLAS CHARLES RAY a quien conozco o presentó evidencia satisfactoria de
su identidad y quien ante mí ejecutó el Traspaso adjunto al presente y reconoció
debidamente ante mí que él ejecutó el mismo para los usos y fines ahí
expresados.

FIRMADO Y SELLADO por mí dicho Notario en Brentwood Essex Inglaterra este
día Cuatro de julio de Dos Mil Ocho

(firma: ilegible)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Michael Lightowler

3. actuando como Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

5. en Londres

6. el día 18 de julio de 2008

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. **H855801**

9. Sello/Estampilla

10. Firma: (ilegible)

Sello de la Oficina de Asuntos

Christopher Jones

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS", documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de agosto de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

Document No: 310/08

Destination: Republic of Colombia

AT HARLOW IN THE COUNTY OF ESSEX, ENGLAND on the 4th day of July
Two Thousand and Eight

BEFORE ME

MICHAEL LIGHTOWLER a Notary Public duly appointed under the Laws of
England and Wales

PERSONALLY CAME AND APPEARED

NICHOLAS CHARLES RAY who is known to me or produced satisfactory
evidence of his identity and who before me executed the Assignment attached
hereto and duly acknowledged to me that he executed the same for the uses and
purposes therein expressed

SIGNED AND SEALED by me the said Notary at Brentwood Essex England
this Fourth day of July Two Thousand and Eight



Michael Lightowler

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Michael Lightowler**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **18 July 2008**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H855801**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **Christopher Jones**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersign,

1. Nicholas Charles RAY

domiciled in

1. 6 Emblems
Great Dunmow
Essex CM6 2AL
United Kingdom

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

Azole And Thiazole Derivatives And Their Use

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Argenta Discovery Limited

A corporation organized and existing under the laws
of

England

domiciled at

8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow, Essex, United Kingdom

rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. Nicholas Charles Ray

Domiciliado en

1. 6 Emblems
Great Dunmow
Essex CM6 2AL
Reino Unido

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y
SUS USOS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Argenta Discovery Limited

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Inglaterra

domiciliada en

8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow, Essex, Reino Unido

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia



TRADUCCION OFICIAL No. 2008-08-01-544
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Michael Lightowler LLB

Documento No. 307/08

Destino: República de Colombia

EN HARLOW EN EL CONDADO DE ESSEX, INGLATERRA el día 4 de julio de
Dos Mil Ocho

ANTE MI

MICHAEL LIGHTOWLER un Notario Público debidamente nombrado bajo las
Leyes de Inglaterra y Gales

COMPARECIÓ Y APARECIO PERSONALMENTE

RICHARD JAMES BULL a quien conozco o presenté evidencia satisfactoria de su
identidad y quien ante mí ejecutó el Traspaso adjunto al presente y reconoció
debidamente ante mí que él ejecutó el mismo para los usos y fines ahí
expresados.

FIRMADO Y SELLADO por mí dicho Notario en Brentwood Essex Inglaterra este
día Cuatro de julio de Dos Mil Ocho

(firma: ilegible)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Michael Lightowler
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

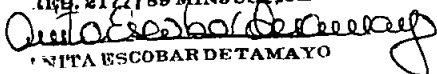
- | | |
|--|-------------------------------|
| 5. en Londres | 6. el día 18 de julio de 2008 |
| 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth | |
| 8. No. H855802 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth | Christopher Jones |
| | Por el Secretario de Estado |

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
[Firma]
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y SUS USOS", documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de agosto de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Document No: 307/08

Destination: Republic of Colombia

AT HARLOW IN THE COUNTY OF ESSEX, ENGLAND on the 4th day of July
Two Thousand and Eight

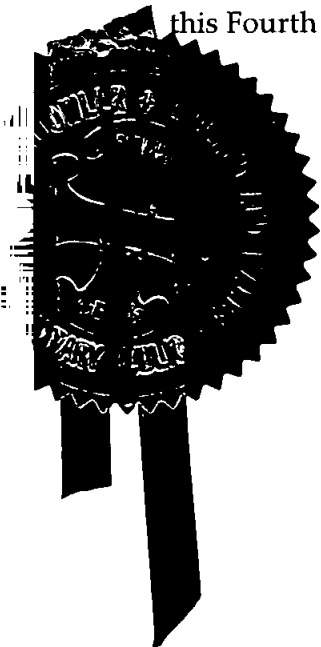
BEFORE ME

MICHAEL LIGHTOWLER a Notary Public duly appointed under the Laws of
England and Wales

PERSONALLY CAME AND APPEARED

RICHARD JAMES BULL who is known to me or produced satisfactory
evidence of his identity and who before me executed the Assignment attached
hereto and duly acknowledged to me that he executed the same for the uses and
purposes therein expressed

SIGNED AND SEALED by me the said Notary at Brentwood Essex England
this Fourth day of July Two Thousand and Eight



Michael Lightowler

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Michael Lightowler**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **18 July 2008**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H855802**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **Christopher Jones**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersign,

1. RICHARD JAMES BULL

domiciled in

1. 26 ASTWICK AVENUE
HATFIELD
HERTS. ALIO 9LA

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

Azole And Thiazole Derivatives And Their Use

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Argenta Discovery Limited

A corporation organized and existing under the laws
of

England

domiciled at

8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow, Essex, United Kingdom

rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

R. J. Bull

TRASPASO

Los abajo firmados

1. Richard James Bull

Domiciliado en

1. 26 Astwick Avenue
Hatfield
Herts ALIO 9LA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

DERIVADOS DE AZOL Y TIAZOL Y
SUS USOS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Argenta Discovery Limited

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Inglaterra

domiciliada en

8/9 Spire Green Centre, Flex
Meadow, Harlow, Essex,
Reino Unido.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia