



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 755**

51 Int. Cl.:
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06765253 .7**
96 Fecha de presentación : **08.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1924570**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Derivados de azol y tiazol y su uso.**

30 Prioridad: **08.08.2005 GB 0516313**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2011

73 Titular/es:
PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED
8/9 Spire Green Centre
Flex Meadow Harlow, Essex CM19, GB

72 Inventor/es: **Ray, Nicholas, Charles;**
Bull, Richard, James;
Bravo, Jose, Antonio;
Finch, Harry y
Van den Heuvel, Marco

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azol y tiazol y su uso.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a derivados de oxazol y tiazol, a composiciones farmacéuticas, a métodos para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada una activación potenciada del receptor M3.

10 **Antecedentes de la invención**

Los agentes anticolinérgicos impiden el paso de, o los efectos debidos al paso de, impulsos a través de los nervios parasimpáticos. Esto es una consecuencia de la capacidad de dichos compuestos de inhibir la acción de acetilcolina (ACh) mediante el bloqueo de su unión a los receptores colinérgicos muscarínicos.

Hay cinco subtipos de receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR), denominados M1-M5, y cada uno es el producto de un gen distinto y cada uno presenta propiedades farmacológicas únicas. Los mAChR están distribuidos ampliamente en órganos de vertebrados, y estos receptores pueden mediar acciones tanto inhibitorias como excitatorias. Por ejemplo, en el músculo liso que se encuentra en las vías respiratorias, la vejiga y el tracto gastrointestinal, los mAChR M3 median respuestas contráctiles (revisado por Caulfield, 1993, *Pharmac. Ther.*, 58, 319-379).

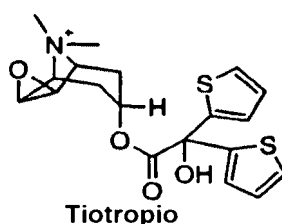
En los pulmones, se ha demostrado que los receptores muscarínicos M1, M2 y M3 son importantes y están localizados en la tráquea, los bronquios, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos (revisado en Fryer y Jacoby, 1998, *Am J Resp Crit Care Med.*, 158 (5 part 3) S 154-160). Los receptores M3 del músculo liso de las vías respiratorias median la contracción y, por lo tanto, la broncoconstricción. La estimulación de receptores M3 localizados en glándulas submucosas tiene como resultado la secreción de moco.

Se ha detectado un aumento de la señalización a través de receptores de acetilcolina muscarínicos en una diversidad de estados patofisiológicos diferentes que incluyen asma y COPD. En la COPD, el tono vagal puede estar aumentado (Gross *et al.* 1989, *Chest*; 96: 984-987) y/o puede provocar un mayor grado de obstrucción por razones geométricas si se aplica sobre paredes de vías respiratorias edematosas o cargadas de moco (Gross *et al.* 1984, *Am Rev Respir Dis*; 129: 856-870). Además, ciertas afecciones inflamatorias pueden conducir a una pérdida de actividad inhibitoria del receptor M2 que tiene como resultado un aumento de los niveles de liberación de acetilcolina después de la estimulación del nervio vago (Fryer *et al.*, 1999, *Life Sci.*, 64, (6-7) 449-455). La mayor activación resultante de los receptores M3 conduce a una mayor obstrucción de las vías respiratorias. De esta manera, la identificación de antagonistas potentes de receptores muscarínicos sería útil para el tratamiento terapéutico de patologías en las que está implicado un aumento de actividad del receptor M3. De hecho, las estrategias de tratamiento contemporáneas actualmente sostienen el uso regular de broncodilatadores antagonistas de M3 como terapia de primera línea para pacientes con COPD (Pauwels *et al.* 2001, *Am Rev Respir Crit Care Med*; 163: 1256-1276).

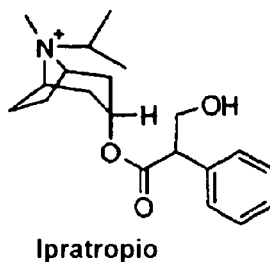
También se ha demostrado que la incontinencia debida a la hipercontractilidad de la vejiga está mediada por un aumento de la estimulación de mAChR M3. De esta manera, los antagonistas de mAChR M3 pueden ser útiles como agentes terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

A pesar de la gran cantidad de pruebas que apoyan el uso de terapias de receptores anti-muscarínicos para el tratamiento de patologías de las vías respiratorias, relativamente pocos compuestos anti-muscarínicos están en uso en la clínica para indicaciones pulmonares. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de causar un bloqueo en los receptores muscarínicos M3, especialmente compuestos con una larga duración de la acción, que permitan un régimen de dosificación de una vez al día. Como los receptores muscarínicos están ampliamente distribuidos a lo largo del cuerpo, la capacidad de administrar fármacos anticolinérgicos directamente en el tracto respiratorio es ventajosa ya que permite que se administren dosis menores del fármaco. El diseño y uso de fármacos activos tópicamente con una larga duración de acción y que queden retenidos en el receptor o en el pulmón permitiría la reducción de efectos secundarios indeseados que podrían verse con la administración sistémica de los mismos fármacos.

El tiotropio (SpirivaTM) es un antagonista muscarínicos de acción prolongada comercializado actualmente para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, administrado por inhalación.



Además, el ipratropio es un antagonista muscarínico comercializado para el tratamiento de COPD.



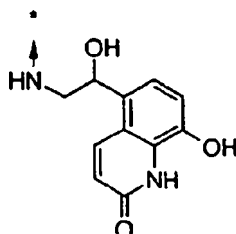
Chem. Pharm. Bull. 27(12) 3149-3152 (1979) y *J. Pharm. Sci* 69 (5) 534-537 (1980) describen derivados de furilo como compuestos que poseen actividades de tipo atropina.

Med. Chem. Res 10 (9), 615-633 (2001) describe isoxazoles e Δ^2 -isoxazolininas como antagonistas muscarínicos.

El documento WO97/30994 describe oxadiazoles y tiadiazoles como antagonistas de receptores muscarínicos.

El documento EP0323864 describe oxadiazoles unidos a un anillo mono- o bicíclico como moduladores de receptores muscarínicos.

La clase de agonistas de receptores β_2 adrenérgicos es bien conocida. Muchos agonistas de β_2 conocidos, en particular, agonistas de β_2 de acción prolongada tales como salmeterol y formoterol, tienen un papel en el tratamiento de asma y COPD. Estos compuestos también se administran generalmente por inhalación. Se describen compuestos actualmente bajo evaluación como agonistas de β_2 de una vez al día en *Expert Opin. Investig. Drugs* 14 (7), 775-783 (2005). Un farmacóforo agonista de β_2 bien conocido es el resto:

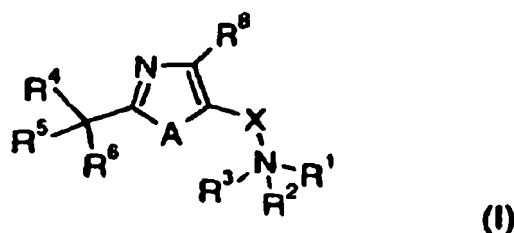


También se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas que contienen tanto un antagonista muscarínico como un agonista de β_2 para uso en el tratamiento de trastornos respiratorios. Por ejemplo, el documento US2005/0025718 describe un agonista de β_2 junto con tiotropio, oxotropio, ipratropio y otros antagonistas muscarínicos; el documento WO02/060532 describe la combinación de ipratropio con agonistas de β_2 y el documento WO02/060533 describe la combinación de oxotropio con agonistas de β_2 . En los documentos WO04/105759 y WO03/087097 se describen otras combinaciones de antagonista de M3/agonista de β_2 .

También se conocen en la técnica compuestos que poseen tanto actividad antagonista de receptores muscarínicos como actividad agonista de β_2 en la misma molécula. Estas moléculas bifuncionales proporcionan broncodilatación por dos modos de acción distintos aunque poseen una farmacocinética de una sola molécula. Dicha molécula debe ser más fácil de formular para uso terapéutico en comparación con dos compuestos separados y podría coformularse de forma más fácil con un tercer agente activo, por ejemplo, un esteroide. Estas moléculas se describen, por ejemplo, en los documentos WO04/074246, WO04/089892, WO05/111004, WO06/023457 y WO06/023460, usando todas ellas diferentes radicales enlazadores para unir covalentemente el antagonista de M3 al agonista de β_2 , indicando que la estructura del radical enlazador no es crítica para conservar las dos actividades. Esto no es sorprendente ya que no es necesario que la molécula interaccione con los receptores M3 y β_2 simultáneamente.

Compendio de la invención

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



en la que

- (i) R^1 es alquilo C_1-C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$, o ; $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un solo par, o alquilo C_1-C_6 ; o
- (ii) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo, y R^2 es un solo par 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 que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo, estando dicho anillo sustituido con 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 solo par, o alquilo C_1-C_6 ;

combinaciones de R^4 y R^5 son aquellas en las que (i) cada uno de R^4 y R^5 es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo; (ii) cada uno de R^4 y R^5 es fenilo; (iii) uno de R^4 y R^5 es fenilo y el otro es cicloalquilo; y (iv) uno de R^4 y R^5 es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo y el otro es cicloalquilo;

R^5 es $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -hidroxi-alquilo C_1-C_6 , nitrilo, un grupo $CONR^8_2$ o un átomo de hidrógeno;

A es un átomo de oxígeno o de azufre;

X es un grupo alquilenilo, alquilenilo o alquinilenilo;

R^7 es un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo, aril-cicloalquilo condensado, aril-heterocicloalquilo condensado, heteroarilo, aril(alquil C_1-C_8)-, heteroaril(alquil C_1-C_6)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^6 es alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno;

Z es un grupo alquilenilo C_1-C_{16} , alquilenilo C_2-C_{10} o alquinilenilo C_2-C_{16} ;

Y es un enlace o un átomo de oxígeno;

R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo, aril-heterocicloalquilo condensado, aril-cicloalquilo condensado, heteroarilo, aril(alquil C_1-C_6)- o heteroaril(alquil C_1-C_6)-; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional;

donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo condensado, heterocicloalquilo y aril-heterocicloalquilo condensado puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre acilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, $-NH_2$, aminoacilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilalquilo, ciano, dialquilamino, halo, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, $-OH$, $-CHO$, $-COOH$, $-NO_2$, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heterocicloalquilo, aminoacilo, aminosulfonilo, acilamino, sulfonilamino, heteroarilalquilo, amina cíclica, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o N-óxido 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 solo par o alquilo C_1-C_6 , o

ES 2 352 755 T3

R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo de heterocicloalquilo, o R¹ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo de heterocicloalquilo;

combinaciones de R⁴ y R⁵ son aquellas en las que (i) cada uno de R⁴ y R⁵ es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo; (ii) cada uno de R⁴ y R⁵ es fenilo; (iii) uno de R⁴ y R⁵ es fenilo y el otro es cicloalquilo; y (iv) uno de R⁴ y R⁵ es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo y el otro es cicloalquilo;

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

A es un átomo de oxígeno o de azufre;

X es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

Z es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

Y es un enlace o un átomo de oxígeno;

R⁷ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

Se apreciará que el átomo de carbono al que están unidos R⁴, R⁵ y R⁶ puede ser un centro asimétrico de manera que los compuestos de la invención pueden estar en forma de enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros.

Una clase preferida de compuestos de la invención consta de sales de amonio cuaternario de fórmula (I) en la que el nitrógeno mostrado en la fórmula (I) es nitrógeno cuaternario, que tiene una carga positiva.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicada la activación de receptores muscarínicos, por ejemplo, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de una diversidad de indicaciones, incluyendo, pero sin limitación, trastornos del tracto respiratorio, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica de todos los tipos (incluyendo disnea asociada con ella), asma (alérgica y no alérgica; 'síndrome bronquial obstructivo del lactante'), síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto/aguda (ARDS), obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica, exacerbación de la hiperactividad de las vías respiratorias producida por otra terapia farmacológica, particularmente otra terapia farmacológica inhalada, neumoconiosis (por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis);

trastornos del tracto gastrointestinal tales como el síndrome de colon irritable, colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales, convulsiones gastrointestinales o hiperanacinesia, diverticulitis, dolor acompañado de espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal; trastornos del tracto urinario que acompañan a trastornos de micción incluyendo poliaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga psicósomática, incontinencia asociada con espasmos de la vejiga o cistitis crónica, urgencia urinaria o poliaquiuria; cinetosis; y

trastornos cardiovasculares tales como bradicardia sinusal inducida por el nervio vago.

Para el tratamiento de afecciones respiratorias, con frecuencia se preferirá la administración por inhalación, y en estos casos con frecuencia se preferirá la administración de compuestos (I) que son sales de amonio cuaternario. En muchos casos, la duración de acción de las sales de amonio cuaternario de la invención administradas por inhalación puede ser de más de 12, o más de 24 horas para una dosis típica. Para el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal y trastornos cardiovasculares, puede preferirse la administración por vía parenteral, normalmente la vía oral.

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

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

Descripción de definiciones

A menos que se califiquen en el contexto en el que se usan, los siguientes términos tienen los siguientes significados cuando se usan en la presente memoria:

"Acilo" se refiere a un grupo -CO-alquilo en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Los grupos acilo ejemplares incluyen -COCH₃ y -COCH(CH₃)₂.

ES 2 352 755 T3

“Acilamino” se refiere a un grupo -NR- en el que R y acilo son como se describen en la presente memoria. Los grupos acilamino ejemplares incluyen -NHCOCH₃ y -N(CH₃)COCH₃.

5 “Alcoxi” y “alquiloxi” se refieren a un grupo -O-alquilo en el que el alquilo es como se describe a continuación. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OC₂H₅).

“Alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo -COO-alquilo en el que el alquilo es como se define a continuación. Los grupos alcoxycarbonilo ejemplares incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

10 “Alquilo”, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 6, átomos de carbono, en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

15 “Alqueno”, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 12, preferiblemente de 2 a 6, átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono en la cadena. Los grupos alqueno ejemplares incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

20 “Alquilamino” se refiere a un grupo -NH-alquilo en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino y etilamino.

“Alquileo” se refiere a un grupo -alquil- en el que el alquilo es como se ha definido previamente. Los grupos alquileo ejemplares incluyen -CH₂-, -(CH₂)₂- y -C(CH₃)HCH₂-.

25 “Alquenoileno” se refiere a un grupo -alquenoil- en el que el alquenoil es como se ha definido previamente. Los grupos alquenoileno ejemplares incluyen -CH=CH-, -CH=CHCH₂- y -CH₂CH=CH-.

30 “Alquinieleno” se refiere a un grupo -alquiniel- en el que -alquiniel- se refiere a un grupo hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 12, preferiblemente de 2 a 6, átomos de carbono y un triple enlace carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquinieleno ejemplares incluyen etinilo y propargilo.

“Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo -SO-alquilo en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilsulfonilo ejemplares incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

35 “Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-alquilo en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilsulfonilo ejemplares incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

“Alquiltio” se refiere a un grupo -S-alquilo en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio y etiltio.

40 “Aminoacilo” se refiere a un grupo -CO-NRR en el que R es como se describe en la presente memoria. Los grupos aminoacilo ejemplares incluyen -CONH₂ y -CONHCH₃.

45 “Aminoalquilo” se refiere a un grupo alquil-NH₂ en el que el alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos aminoalquilo ejemplares incluyen -CH₂NH₂.

“Aminosulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-NRR en el que R es como se describe en la presente memoria. Los grupos aminosulfonilo ejemplares incluyen -SO₂NH₂ y -SO₂NHCH₃.

50 “Arilo”, como un grupo o como parte de un grupo, representa un resto carbocíclico, aromático, monocíclico o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes.

55 “Arilalquilo” se refiere a un grupo aril-alquil- en el que los restos arilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₄. Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen bencilo, fenetilo y naftalenometilo.

60 “Arilalquiloxi” se refiere a un grupo aril-alquiloxi- en el que los restos arilo y alquiloxi son como se han descrito previamente. Los grupos arilalquiloxi preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₄. Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen benciloxi.

65 “Aril-cicloalquilo condensado” se refiere a un anillo arilo monocíclico, tal como fenilo, condensado con un grupo cicloalquilo, en el que el arilo y el cicloalquilo son como se describen en la presente memoria. Los grupos aril-cicloalquilo condensado ejemplares incluyen tetrahidronaftilo e indanilo. Cada uno de los anillos arilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo aril-cicloalquilo condensado puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono.

“Aril-heterocicloalquilo condensado” se refiere a un anillo arilo monocíclico, tal como fenilo, condensado con un anillo de heterocicloalquilo, en el que el arilo y el heterocicloalquilo son como se describen en la presente memoria.

ES 2 352 755 T3

Los grupos aril-heterocicloalquilo condensado ejemplares incluyen tetrahydroquinolinilo, indolinilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, dihydrobenzofuranilo e isoindolonilo. Cada uno de los anillos arilo y heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo aril-heterocicloalquilo condensado puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

5 “Arioxi” se refiere a un grupo -O-arilo en el que el arilo se ha descrito anteriormente. Los grupos arioxi ejemplares incluyen fenoxi.

10 “Amina cíclica” se refiere a un sistema de anillos cicloalquilo monocíclico, de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, en el que uno de los anillos está reemplazado por nitrógeno, y que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR (donde R es como se describe en la presente memoria). Las aminas cíclicas ejemplares incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y *N*-metilpiperazina. El grupo amina cíclica puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes.

15 “Cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico, saturado, opcionalmente sustituido, de 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes.

20 “Cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo cicloalquil-alquil- en el que los restos cicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos cicloalquilalquilo monocíclico ejemplares incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

25 “Dendrímero” se refiere a un grupo de núcleo multifuncional con un grupo de ramificación unido a cada sitio funcional. Cada sitio de ramificación puede estar unido a otra molécula de ramificación y este proceso puede repetirse muchas veces.

30 “Dialquilamino” se refiere a un grupo -N(alquilo)₂ en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino y dietilamino.

“Halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor o cloro.

35 “Haloalcoxi” se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen trifluorometoxi y difluorometoxi.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halo. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen trifluorometilo.

40 “Heteroarilo”, como un grupo o como parte de un grupo, representa un resto orgánico, monocíclico o multicíclico, aromático, opcionalmente sustituido, de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son elementos distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de tales grupos incluyen grupos bencimidazolilo, 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-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo heteroarilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

50 “Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquil- en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo.

55 “Heteroarilalquiloxi” se refiere a un grupo heteroaril-alquiloxi- en el que los restos heteroarilo y alquiloxi son como se han descrito previamente. Los grupos heteroarilalquiloxi preferidos contienen un resto alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquiloxi ejemplares incluyen piridilmetiloxi.

“Heteroariloxi” se refiere a un grupo heteroariloxi- en el que el heteroarilo es como se ha descrito previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridiloxi.

60 “Heteroaril-cicloalquilo condensado” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, condensado con un grupo cicloalquilo, en el que el heteroarilo y el cicloalquilo son como se han descrito previamente. Los grupos heteroaril-cicloalquilo condensado ejemplares incluyen tetrahydroquinolinilo y tetrahydrobenzofuranilo. Cada uno de los anillos heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo heteroaril-cicloalquilo condensado puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

65 “Heteroaril-heterocicloalquilo condensado” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, condensado con un grupo heterocicloalquilo, en el que el heteroarilo y el heterocicloalquilo son como se

han descrito previamente. Los grupos heteroaril-heterocicloalquilo condensado ejemplares incluyen dihidrodioxino-piridinilo, dihidropirrolpiridinilo, dihidrofuranopiridinilo y dioxolopiridinilo. Cada uno de los anillos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo heteroaril-heterocicloalquilo condensado puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

“Heterocicloalquilo” se refiere a: (i) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros de anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o NR; (ii) un grupo cicloalquilo de 4 a 8 miembros de anillo que contiene CONR y CONRCo (los ejemplos de tales grupos incluyen succinimidilo y 2-oxopirrolidinilo). El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

“Heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente.

“Alquilo inferior”, como un grupo, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado, y que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, es decir, metilo, etilo, propilo (propilo o *iso*-propilo) o butilo (butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo).

“Sulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-alquilo en el que el alquilo es como se describe en la presente memoria. Los grupos sulfonilo ejemplares incluyen metanosulfonilo.

“Sulfonilamino” se refiere a un grupo -NR-sulfonilo en el que R y el sulfonilo son como se describen en la presente memoria. Los grupos sulfonilamino ejemplares incluyen -NHSO₂CH₃. R se refiere a alquilo, arilo o heteroarilo, como se describe en la presente memoria.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, y sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como dietilamina, *N*-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, fumaratos, succinatos y similares; (iii) cuando un compuesto contiene un grupo de amonio cuaternario, los contraiones aceptables pueden ser, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos (tosilatos), fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, fumaratos, succinatos y similares.

Se entenderá que, como se usa en la presente memoria, las referencias a los compuestos de la invención también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

“Profármaco” se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Se describen grupos adecuados para formar profármacos 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 memoria, las referencias a los compuestos de la invención también pretenden incluir las formas de profármaco.

“Saturado” se refiere a compuestos y/o grupos que no tienen ningún doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono.

Los grupos cíclicos referidos anteriormente, concretamente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aril-cicloalquilo condensado, heteroaril-cicloalquilo condensado, heterocicloalquilo, aril-heterocicloalquilo condensado, heteroaril-heterocicloalquilo condensado y amina cíclica, pueden estar sustituidos con uno o más grupos sustituyentes. Los grupos sustituyentes opcionales adecuados incluyen acilo (por ejemplo, -COCH₃), alcoxi (por ejemplo, -OCH₃), alcoxicarbonilo (por ejemplo, -COOCH₃), alquilamino (por ejemplo, -NHCH₃), alquilsulfonilo (por ejemplo, -SOCH₃), alquilsulfonilo (por ejemplo, -SO₂CH₃), alquiltio (por ejemplo, -SCH₃), -NH₂, aminoacilo (por ejemplo, -CON(CH₃)₂), aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), arilalquilo (por ejemplo, -CH₂Ph o -CH₂-CH₂-Ph), ciano, dialquilamino (por ejemplo, -N(CH₃)₂), halo, haloalcoxi (por ejemplo, -OCF₃ o -OCHF₂), haloalquilo (por ejemplo, -CF₃), alquilo (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), -OH, -CHO, -NO₂, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heterocicloalquilo, aminoacilo (por ejemplo, -CONH₂, -CONHCH₃), aminosulfonilo (por ejemplo, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃), acilamino (por ejemplo, -NHCOCH₃), sulfonilamino (por ejemplo, -NHSO₂CH₃), heteroarilalquilo, amina cíclica (por ejemplo, morfolina), ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo (por ejemplo, benciloxi) y heteroarilalquilo.

Los grupos alquilenos o alquilenos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos sustituyentes opcionales adecuados incluyen alcoxi (por ejemplo, -OCH₃), alquilamino (por ejemplo, -NHCH₃), alquilsulfonilo (por ejemplo,

ES 2 352 755 T3

-SOCH₃), alquilsulfonilo (por ejemplo, -SO₂CH₃), alquiltio (por ejemplo, -SCH₃), -NH₂, aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), arilalquilo (por ejemplo, -CH₂Ph o -CH₂-CH₂-Ph), ciano, dialquilamino (por ejemplo, -N(CH₃)₂), halo, haloalcoxi (por ejemplo, -OCF₃ o -OCHF₂), haloalquilo (por ejemplo, -CF₃), alquilo (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), -OH, -CHO, y -NO₂.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitación, las formas *cis*- y *trans*-, las formas *E*- y *Z*-, las formas *R*-, *S*- y *meso*-, las formas ceto- y las formas enol-. A menos que se indique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluyendo las mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando sea apropiado, dichos isómeros pueden separarse de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, dichos isómeros pueden prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

Los grupos R¹, R² y R³

Hay tres combinaciones de grupos R¹, R² y R³

En la combinación (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 o -Z-C(O)-R⁷; y R³ es un solo par, o alquilo C₁-C₆ en cuyo caso el átomo de nitrógeno al que está unido es un nitrógeno cuaternario y tiene una carga positiva.

En la combinación (ii), R¹ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo, y R² es un solo par (es decir, el sustituyente R² está ausente) o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ o -Z-C(O)-R⁷. En este caso, por supuesto, cuando R² es distinto de un solo par, el átomo de nitrógeno al que está unido es un nitrógeno cuaternario y tiene una carga positiva. En particular R¹ y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo monocíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, en el que los heteroátomos son nitrógeno. Los ejemplos de dichos anillos incluyen anillos azetidino, piperidino, piperazino, piperazino N-sustituido tal como metilpiperazino y pirrolidino.

En la combinación (iii), R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo, estando dicho anillo sustituido con 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 solo par (es decir, el sustituyente R³ está ausente), o alquilo C₁-C₆, especialmente metilo. En particular R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo monocíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, en el que los heteroátomos son nitrógeno. Los ejemplos de dichos anillos incluyen anillos azetidino, piperidino, piperazino, piperazino N-sustituido tal como metilpiperazino y pirrolidino. Por supuesto, cuando R³ es distinto de un solo par, el átomo de nitrógeno al que está unido es un nitrógeno cuaternario y tiene una carga positiva.

Donde un grupo -R⁷, o -Y-R⁷, -Z-Y-R⁷, o un grupo -Z-NR⁹R¹⁰; o un grupo -Z-CO-NR⁹R¹⁰; o un grupo -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ o un grupo -Z-C(O)-R⁷; está presente en R², o el anillo formado por R¹, R² y el nitrógeno al que están unidos:

Z puede ser, por ejemplo -(CH₂)₁₋₈- estando este último opcionalmente sustituido hasta en tres carbonos en la cadena con metilo;

Y es un enlace o -O-;

R⁷ puede ser

alquilo C₁-C₆, tal como metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o terc-butilo;

Arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o naftilo, o aril-heterocicloalquilo condensado tal como 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo o dihidrobenzofuranilo;

Heteroarilo opcionalmente sustituido tal como piridilo, pirrolilo, pirimidino, oxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo y indazolilo, aril(alquil C₁-C₆)- opcionalmente sustituido tal como aquel en el que la parte arilo es cualquiera de los grupos arilo mencionados específicamente antes y la parte -(alquil C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

Aril-cicloalquilo condensado opcionalmente sustituido tal como indanilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo;

heteroaril(alquil C₁-C₈)- opcionalmente sustituido tal como aquel en el que la parte heteroarilo es cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados específicamente antes y la parte -(alquil C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

Cicloalquilo opcionalmente sustituido tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o

R^9 y R^{10} pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6 tal como metilo, etilo o n- o isopropilo; o cualquiera de los grupos arilo opcionalmente sustituido, aril-heterocicloalquilo condensado, heteroaril o aril(alquil C_1-C_8)- mencionados específicamente en la discusión de R^7 anterior; o

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo, preferiblemente de 4-6 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional, tal como azetidino, piperidino, piperazino, piperazino N-sustituido tal como metilpiperazino, pirrolidino, morfolino y tiomorfolino.

En una realización preferida de la invención, en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^1 es metilo o etilo, R^2 es $-Z-NR^9R^{10}$ o $-Z-Y-R^7$ como se ha definido y analizado anteriormente, Y es un enlace o $-O-$ y $-Z-$ es un radical alquileo lineal o ramificado que une el nitrógeno y $-NR^9R^{10}$ o $-YR^7$ con una cadena de hasta 16, por ejemplo hasta 10, átomos de carbono, y R^1 y R^3 son como se han definido y analizado anteriormente.

En otra realización preferida de la invención, en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^2 es $-Z-NR^9R^{10}$ o $-Z-Y-R^7$ como se ha definido y analizado anteriormente, Y es un enlace o $-O-$, y $-Z-$ es un radical alquileo lineal o ramificado que une el nitrógeno y $-NR^9R^{10}$ o $-YR^7$ con una cadena de hasta 16, por ejemplo hasta 10, átomos de carbono, y R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo, preferiblemente de 4-6 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional, tal como azetidino, piperidino, piperazino, piperazino N-sustituido, tal como un anillo metilpiperazino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino, de manera que el nitrógeno está cuaternizado y tiene una carga positiva. En estos casos, R^7 es preferiblemente un grupo lipófilo cíclico tal como fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo; R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente. En un subconjunto de compuestos de esta realización, R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidino o pirrolidino.

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

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, hidroxi-alquilo C_1-C_6 tal como hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $CONR^8$, en el que cada R^8 es independientemente alquilo C_1-C_6 tal como metilo o etilo, o un átomo de hidrógeno. Actualmente se prefiere el caso en el que R^6 es $-OH$. Las combinaciones de R^4 y R^5 , especialmente cuando R^6 es $-OH$, incluyen aquellas en las que (i) cada uno de R^4 y R^5 es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 átomos en el anillo, tal como piridilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo y especialmente tienilo, tal como 2-tienilo; (ii) cada uno de R^4 y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido; (iii) uno de R^4 y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido 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 sustituido de 5 ó 6 átomos en el anillo, tal como piridilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo o furilo; y el otro es cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El átomo A del anillo

A puede ser un átomo de oxígeno o azufre.

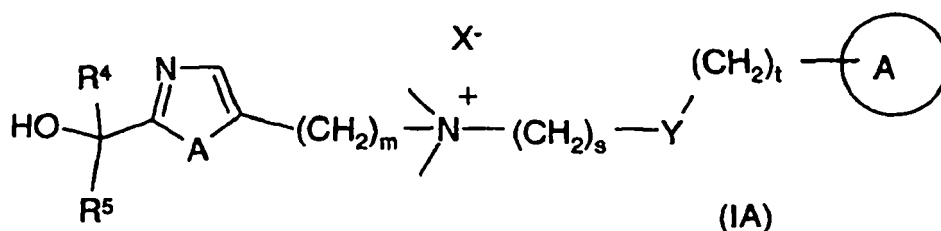
El sustituyente R^8

Aunque R^8 puede ser alquilo C_1-C_6 , tal como metilo o etilo, actualmente se prefiere que R^8 sea un átomo de hidrógeno.

El Radical X

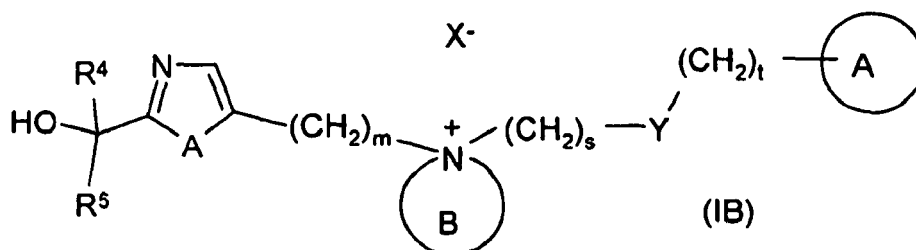
Aunque X puede ser un radical alquileo, alquilenilo o alquinileno, actualmente se prefiere que sea alquileo, por ejemplo etileno o metileno.

Una subclase preferida de compuestos con los que está relacionada la invención consiste en los de fórmula (IA)



en la que A es -O- o -S-; m es 1 ó 2; el anillo A es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el anillo, o un sistema de anillo de fenil-heterocicloalquilo condensado en el que el anillo de heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el 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 condición de que s+t no sea mayor que 16; Y es un enlace o -O-, y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

Otra subclase preferida de compuestos con los que está relacionada la invención consiste en los de fórmula (IB)



en la que A es -O- o -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 sustituido, o un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el anillo, o un sistema de anillo de fenil-heterocicloalquilo condensado en el que el anillo de heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el 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 condición de que s+t no sea mayor que 16; Y es un enlace o -O-, y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

En los compuestos (IA) y (IB), actualmente se prefiere que el anillo A sea (i) fenilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre alcoxi, halo, especialmente flúor o cloro, alquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, y, o (ii) un sistema de anillo de fenil-heterocicloalquilo condensado en el que el anillo de heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el anillo, tal como dihidrobenzofuranilo.

En cada una de las subclases (IA) y (IB), s+t puede ser, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y puede surgir de combinaciones adecuadas de t y s, tales como aquellas en las que 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) y (IB), actualmente una combinación preferida de t, Y y s es aquella en la que t es 0, s es 3, e Y es -O-. Una combinación actualmente preferida adicional es aquella en la que Y es un enlace y s+t es 2, 3 ó 4.

Se apreciará que ciertas combinaciones de R⁴, R⁵ y R⁶ pueden dar lugar a enantiómeros ópticos. En tales casos, los dos enantiómeros de la invención muestran generalmente afinidad por el receptor M₃, aunque generalmente se prefiere un enantiómero sobre el criterio de la potencia en el receptor M₃ y/o la selectividad frente al receptor M₂. En algunas realizaciones de la invención, la estereoquímica absoluta del enantiómero preferido es conocida. Por ejemplo, en una realización preferida, R⁴ es un grupo fenilo; R⁵ es un grupo ciclohexilo o ciclopentilo; R⁶ es un grupo hidroxilo; y el átomo de carbono al que están unidos tiene la configuración absoluta R como se dicta por las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen los de los Ejemplos de la presente memoria.

ES 2 352 755 T3

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

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

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

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

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

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

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-fenoxipropil)-amonio

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

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

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

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

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

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

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-fenoxipropil)-amonio

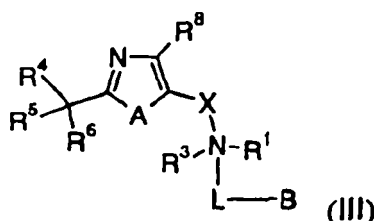
Sales de {2-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

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

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

Como se ha indicado en la sección de Antecedentes de la Invención anterior, los compuestos con actividad dual antagonista del receptor M3 y agonista del adrenorreceptor $\beta 2$ son conocidos, y el tratamiento de enfermedades respiratorias con dichos compuestos con actividad dual es una forma reconocida de tratamiento. La estrategia conocida para la provisión de compuestos con dichos mecanismos de actividad dual es la unión covalente simple de un compuesto con actividad antagonista del receptor M3 con un compuesto con una actividad agonista del adrenorreceptor $\beta 2$. Dichos conjugados covalentes de un compuesto agonista del receptor M3 (I) como se ha definido y analizado anteriormente y un agonista del adrenorreceptor $\beta 2$ también forman parte de la invención. Por ejemplo, dichos conjugados con actividad dual incluyen compuestos de fórmula (I), como se ha definido y analizado anteriormente, modificados por el reemplazo del grupo R^2 por un grupo -L-B en el que L es un radical enlazador y B es un resto que tiene actividad agonista del adrenorreceptor $\beta 2$. Estructuralmente, dichos conjugados con actividad dual pueden representarse como en la fórmula (III):



en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son como se han definido y analizado anteriormente con respecto a los compuestos (I) de la invención, L es un radical enlazador divalente y B es un resto que tiene actividad agonista del adrenoceptor β_2 , tal como el farmacóforo agonista de β_2 indicado anteriormente en la sección de Antecedentes de la Invención. Dichos compuestos (III) forman otro aspecto de la presente invención. Un ejemplo de dicho compuesto es el del Ejemplo N° 77 de la presente memoria.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto de la invención. Otros compuestos pueden combinarse con compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias del pulmón. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar trastornos del tracto respiratorio tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos.

Otros compuestos pueden combinarse con compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias del pulmón. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se ha descrito anteriormente en la presente memoria con uno o más agentes antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestionantes o antitusivos, estando presentes dichos agentes de la invención descritos anteriormente en la presente memoria y dichos agentes de combinación en las mismas o diferentes composiciones farmacéuticas, administradas por separado 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 broncodilatadores distintos tales como inhibidores de PDE3;

Metil xantinas tales como teofilina;

Otros antagonistas de receptores muscarínicos;

Un corticosteroide, por ejemplo propionato de fluticasona, ciclesonida, furoato de mometasona o budesonida, o esteroides descritos en los documentos WO02/88167, WO02/12266, WO02/100879, WO02/00679, WO03/35668, WO03/48181, WO03/62259, WO03/164445, WO03/72592, WO04/39827 y WO04/66920;

Un agonista no esteroideo de receptores de glucocorticoides;

Un agonista de adrenoceptores β_2 , por ejemplo albuterol (salbutamol), salmeterol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, procaterol, carmoterol, indacaterol, formoterol, arformoterol, picumeterol, GSK-159797, GSK-597901, GSK-159802, GSK-64244, GSK-678007, TA-2005 y también compuestos de los documentos 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, WO04/16578, WO04/016601, WO04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO04/39762, 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, WO05/040103, WO05/044787, WO04/071388, WO05/058299, WO05/058867, WO05/065650, WO05/1066140, WO05/070908, WO05/092840, WO05/092841, WO05/092860, WO05/092887, WO05/092861, WO05/090288, WO05/092087, WO05/080324, WO05/080313, US20050182091, US20050171147, WO05/092870, 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;

Un modulador de leucotrieno, por ejemplo montelukast, zafirlukast o pranlukast; Inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de metaloproteasas de matriz, por ejemplo, MMP12 e inhibidores de TACE tales como marimastat, DPC-333, GW-3333;

Inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos tales como sivelestat y los descritos en los documentos 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;

ES 2 352 755 T3

Inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4), por ejemplo roflumilast, arofilina, cilomilast, ONO-6126 o IC-485;

Inhibidores de fosfodiesterasa-7;

5 Un agente antitusivo, tal como codeína o dexamorfan;

Inhibidores de quinasa, particularmente inhibidores de la MAP quinasa P38;

Antagonistas de P2X7;

10

Inhibidores de iNOS;

Un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo ibuprofeno o ketoprofeno;

15

Un antagonista de receptor de dopamina;

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

20

Agonistas de A2a tales como los descritos en los documentos EP1052264 y EP1241176;

Antagonistas de A2b tales como los descritos en el documento WO2002/42298;

25

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

Compuestos que modulan la acción de receptores de prostanoïdes, por ejemplo una PGD₂ (DP1 o CRTH2), o un antagonista de tromboxano A₂, por ejemplo, ramatrobant;

30

Compuestos que modulan la función de Th1 o Th2, por ejemplo, agonistas de PPAR; antagonistas del receptor de interleucina 1, tales como Kineret;

Agonistas de interleucina 10, tales como ilodecakin;

35

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

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

40

Agentes antiinfecciosos (antibióticos o antivirales), y fármacos antialérgicos que incluyen, pero sin limitación, anti-histamínicos.

45

La relación de pesos entre el primer y el segundo ingredientes activos puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. En el uso terapéutico, el compuesto activo puede administrarse por cualquier vía conveniente, adecuada o eficaz. Las vías de administración adecuadas se conocen por los expertos en la materia e incluyen las vías oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar.

50

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la invención, por supuesto, variará dependiendo de una serie de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se usa, la edad, el peso corporal, la dieta, la salud general y el sexo del paciente, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, el uso de cualquier otro fármaco, y la gravedad de la enfermedad que se somete a tratamiento. En general, el intervalo de dosis diarias para inhalación estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 μ g a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal de un ser humano, preferiblemente de 0,1 μ g a aproximadamente 0,5 mg por kg, y más preferiblemente de 0,1 μ g a 50 μ g por kg, en una sola dosis o en dosis divididas. Por otro lado, en algunos casos puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites. Se conocen composiciones adecuadas para la administración por inhalación y pueden incluir vehículos y/o diluyentes que se conocen para uso en dichas composiciones. La composición puede contener 0,01-99% en peso de compuesto activo. Preferiblemente, una dosis unitaria comprende el compuesto activo en una cantidad de 1 μ g a 10 mg. Para administración oral, son dosis adecuadas de 10 μ g por kg a 100 mg por kg, preferiblemente de 40 μ g por kg a 4 mg por kg.

55

60

65

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o los ingredientes activos, y el ingrediente o los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la invención, uno o más 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 del mismo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos, y sales de compuestos de amonio cuaternario con contraiones farmacéuticamente aceptables.

Para la administración por inhalación, el compuesto activo preferiblemente está en forma de micropartículas. Pueden prepararse por una diversidad de técnicas que incluyen secado por pulverización, liofilización y micronización.

A modo de ejemplo, una composición de la invención puede prepararse como una suspensión para liberación desde un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo para uso en un inhalador dosificador presurizado (PMDI). El experto en la materia conoce propulsores adecuados para uso en un PMDI e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{F}_2$) y isobutano.

En una realización preferida de la invención, una composición de la invención está en forma de polvo seco, para liberarse usando un inhalador de polvo seco (DPI). Se conocen muchos tipos de DPI.

Pueden formularse micropartículas para liberación por administración con excipientes que ayudan en la liberación y administración. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, pueden formularse micropartículas con partículas de mayor tamaño que ayudan a que el DPI fluya hasta el pulmón. Se conocen partículas de vehículo adecuadas e incluyen partículas de lactosa; pueden tener un diámetro aerodinámico medio en masa mayor de 90 μm .

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

El compuesto de la invención	24 mg/bote
Lecitina, NF Liq. Cone.	1,2 mg/bote
Triclorofluorometano, NF	4,025 g/bote
Diclorodifluorometano, NF	12,15 g/bote

Los compuestos activos pueden dosificarse como se ha descrito dependiendo del sistema inhalador usado. Además de los compuestos activos, las formas de administración pueden contener además excipientes tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles de dosis fija), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, si es apropiado, compuestos activos adicionales.

Para la inhalación se dispone de un gran número de sistemas con los que pueden generarse y administrarse aerosoles con un tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que sea apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes con forma de pera (por ejemplo, Nebulator[®], Volumatic[®]), y dispositivos automáticos que emiten una pulverización (Autohaler[®]), para aerosoles de dosis fija, en particular en el caso de inhaladores de polvo, se dispone de varias soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] o los inhaladores descritos, por ejemplo, en el documento EP-A-0505321). Además, los compuestos de la invención pueden administrarse en dispositivos de múltiples cámaras permitiendo de esta manera una combinación de agentes.

Métodos de Síntesis

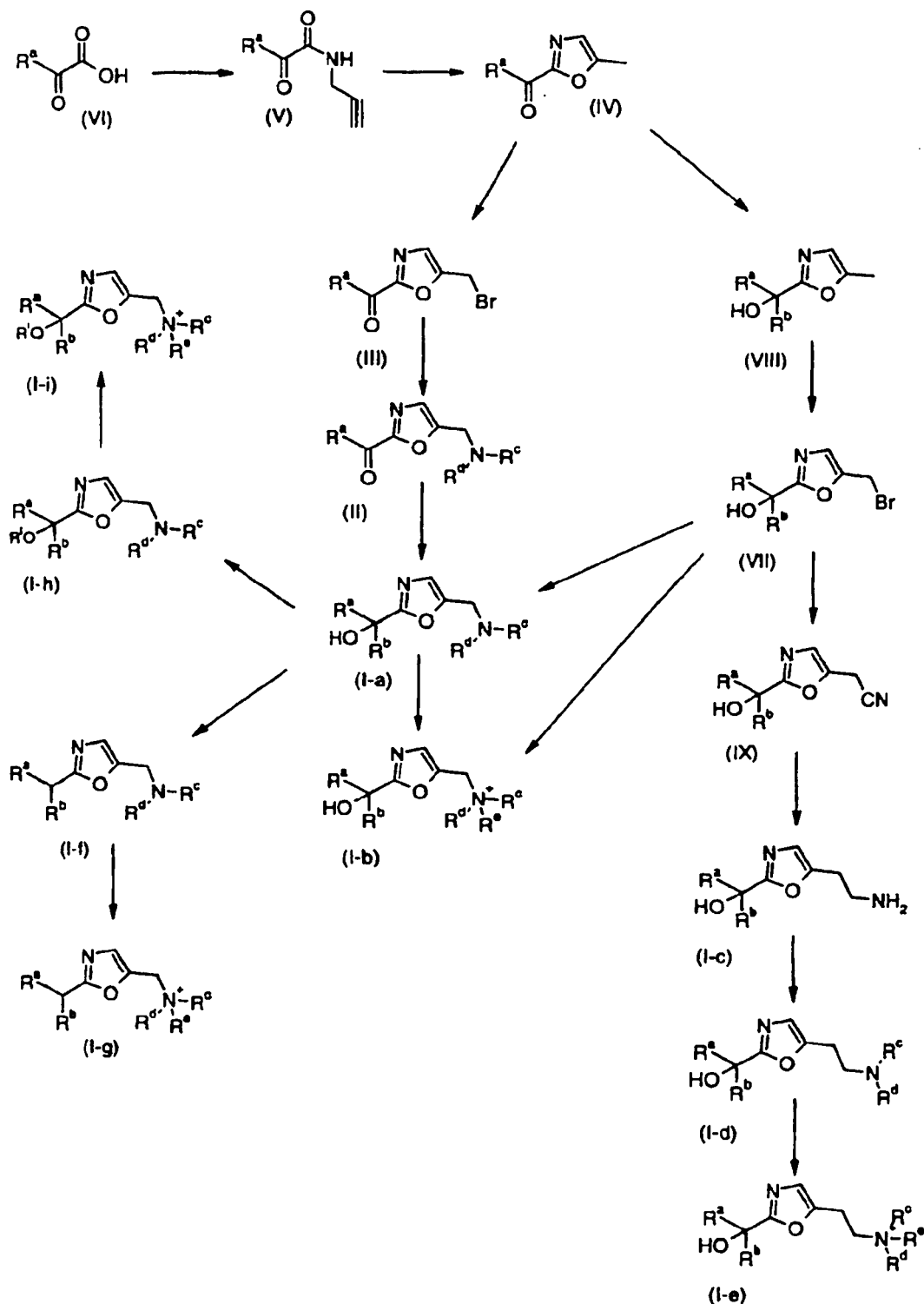
Los compuestos de la invención de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos con la divulgación contenida en la presente memoria, un experto en la materia puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en la presente memoria. Sin embargo, no deben interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos formen el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente en la presente memoria. Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxi) en intermediarios usados en la preparación de compuestos de la invención para evitar su participación indeseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos.

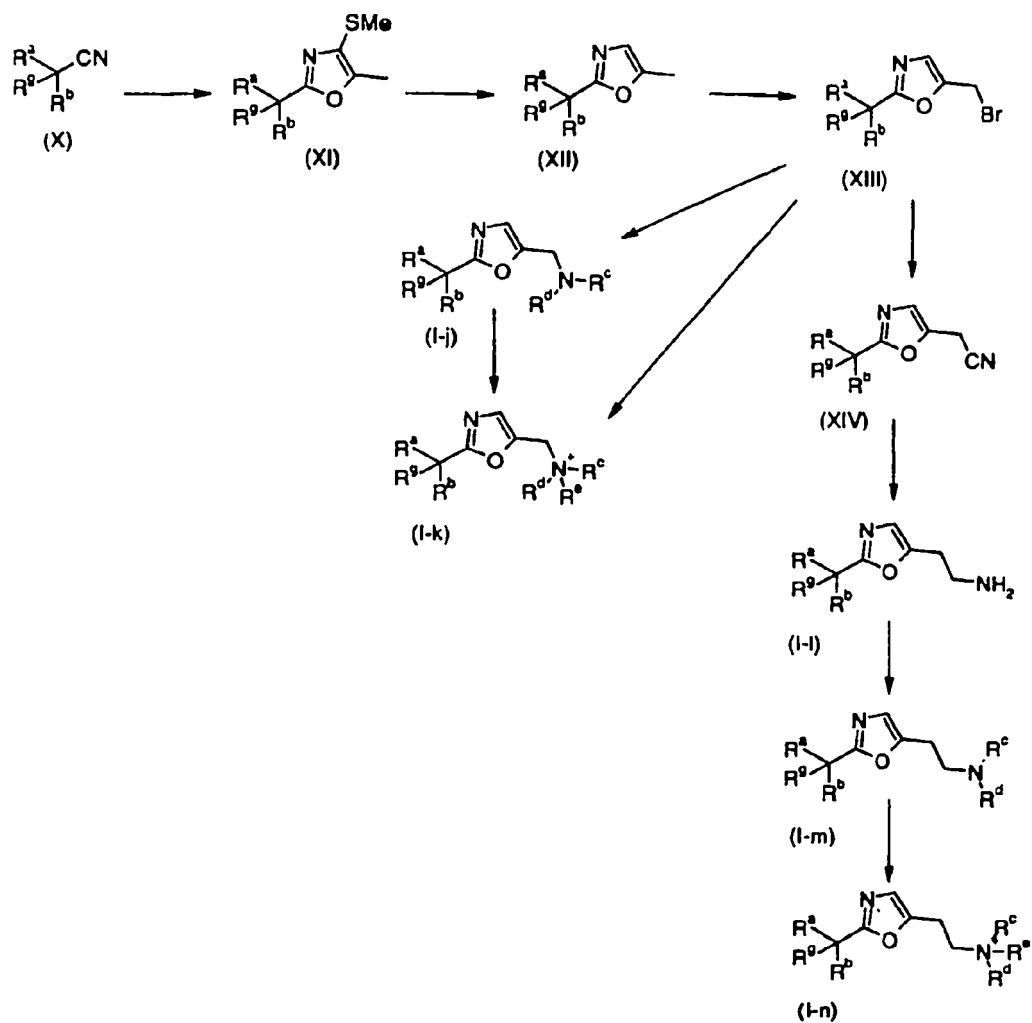
Pueden usarse grupos protectores convencionales, por ejemplo, los descritos por T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con las rutas ilustradas en los Esquemas 1-4.

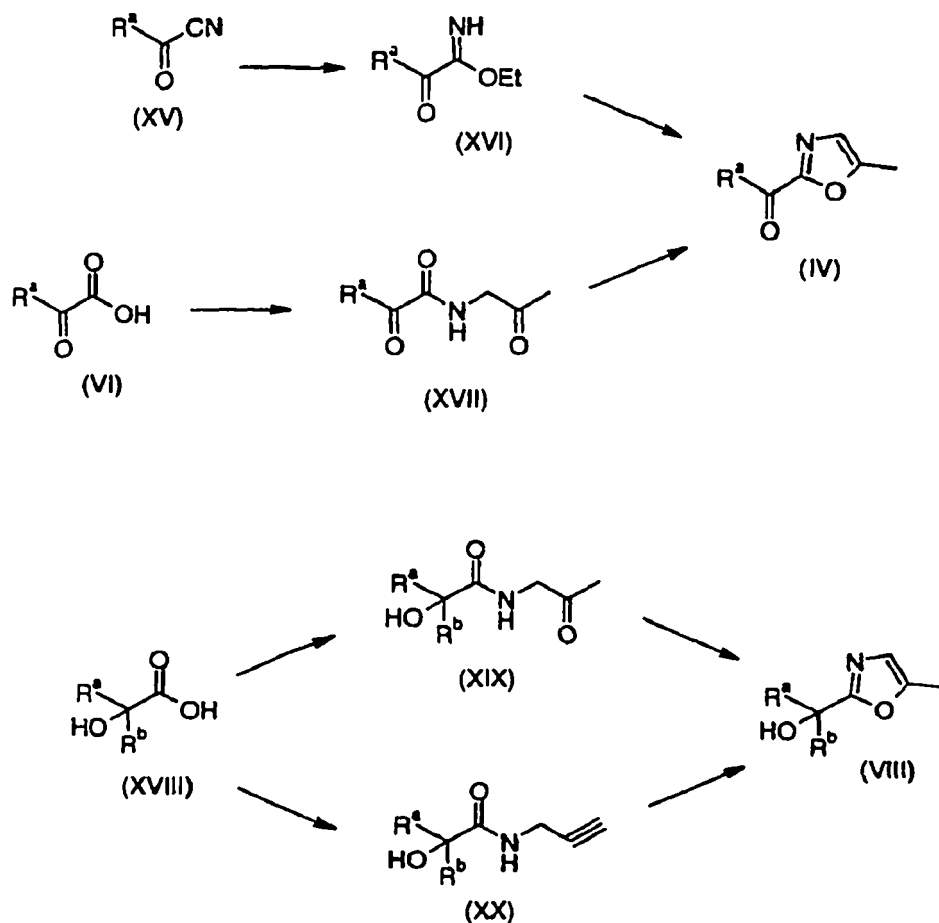
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



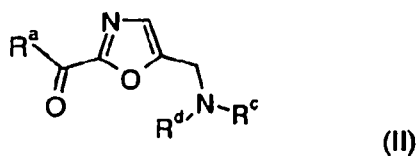
Los compuestos de fórmula (I-b) en la que R^c , R^d y R^e son como se han definido para R^1 , R^2 y R^3 y no son un átomo de hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-a) por reacción con un agente de alquilación de fórmula (XXI):



en la que W es un grupo saliente tal como halógeno, tosilato y mesilato. La reacción puede realizarse en una diversidad de disolventes, preferiblemente DMF, cloroformo o acetonitrilo, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente. De una manera similar, los compuestos de fórmula (I-e), (I-g), (I-i), (I-k) y (I-n) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-d), (I-f), (I-h), (I-j) y (I-m), respectivamente.

Será evidente que algunos compuestos pueden contener un centro quiral y, por lo tanto, pueden existir en formas enantioméricas que pueden separarse por técnicas de HPLC preparativa quiral usando condiciones conocidas por los expertos en la materia y que se ejemplifican a continuación.

Los compuestos de fórmula general (I-a) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (II):



ES 2 352 755 T3

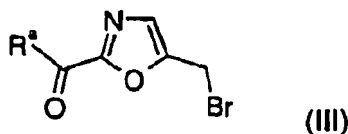
por reacción con un compuesto de general formula (XXII):



en la que R^a y R^b son como se han definido para R^4 y R^5 en la fórmula general (I) y M representa un contraión metálico tal como Li o MgBr. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico aprótico tal como THF o éter dietílico en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula general (XXII) son bien conocidos en la técnica y se pueden adquirir fácilmente o pueden prepararse por métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (III):



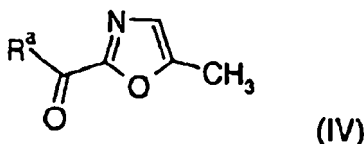
por reacción con una amina de fórmula (XXIII):



en la que R^c y R^d son como se han definido para R^1 y R^2 en la fórmula general (I). La reacción se realiza en una diversidad de disolventes, preferiblemente THF/DCM en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0 y 100°C .

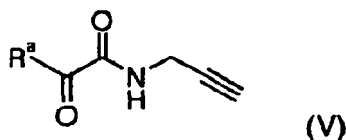
Los compuestos de fórmula general (XXIII) son bien conocidos en la técnica y pueden prepararse por métodos conocidos, o están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (IV):



por reacción con un agente de bromación, tal como N-bromosuccinimida en presencia de un iniciador de radicales, tal como AIBN o peróxido de benzoílo. La reacción puede realizarse en disolventes adecuados, tales como CCl_4 , en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (V):

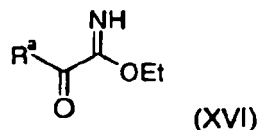


por reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o trifluorometanosulfónico en una diversidad de disolventes, tales como THF, DCM y agua, y preferiblemente 1,4-dioxano, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (V) por ciclación catalizada con paladio usando un catalizador de paladio, tal como bis(dibencilidenoacetona)paladio en presencia de un ligando, tal como trifenilfosfina y una base, tal como terc-butoxido sódico en un disolvente, tal como THF, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

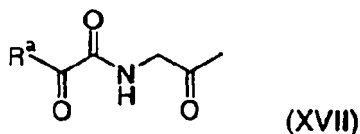
ES 2 352 755 T3

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVI):



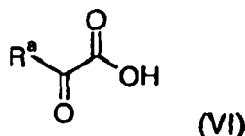
de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. 1948, 1960. Los compuestos de fórmula general (XVI) son conocidos en la técnica y pueden prepararse por métodos conocidos, tales como los descritos en Tetrahedron 2002, 58 (14), 2813.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVII):



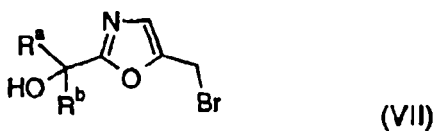
de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem., 1938, 2, 319. Los compuestos de fórmula general (XVII) son bien conocidos en la técnica y pueden prepararse por métodos conocidos, tales como los descritos en el documento GB2214180.

Los compuestos de fórmula general (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (VI):



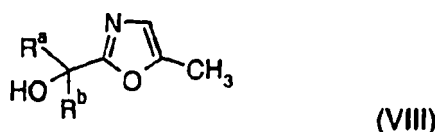
por reacción con propargilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como DCC/HOBt o muchas otras metodologías de acoplamiento conocidas. Como alternativa, los compuestos de fórmula (VI) pueden convertirse, por ejemplo, en el cloruro de ácido y la formación de amida puede realizarse opcionalmente en presencia de una base no nucleófila adecuada y un disolvente compatible en condiciones bien conocidas. Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden adquirir fácilmente o pueden prepararse por métodos conocidos.

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I-a) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (VII):



de acuerdo con los métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II) a partir de compuestos de fórmula (III).

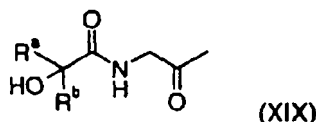
Los compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII):



de acuerdo con métodos similares a los usados para preparar compuestos de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (IV) como se ha descrito anteriormente.

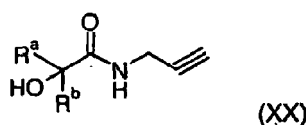
Los compuestos de fórmula general (VIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I-a) a partir de compuestos de fórmula (II).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIX):



usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (XVII). Los compuestos de fórmula general (XIX) pueden prepararse por métodos conocidos tales como los descritos en el documento GB2214180.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XX):



usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (V).

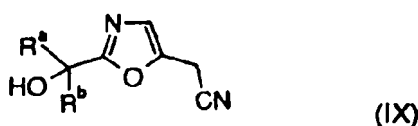
Los compuestos de fórmula general (XX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIII) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (V) a partir de compuestos de fórmula (VI).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I-b) pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula (VII) por cuaternización con una amina terciaria adecuadamente sustituida como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I-a) en la que $-NR^cR^d$ es una amina secundaria (es decir, uno de R^c o R^d es un átomo de hidrógeno) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-a) en la que $-NR^cR^d$ es un grupo $-NH_2$ por alquilación reductora con un aldehído adecuadamente sustituido. La reacción se realiza en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o borohidruro sódico, preferiblemente triacetoxiborohidruro sódico en una diversidad de disolventes orgánicos, preferiblemente dicloroetano.

Los compuestos de fórmula (I-d) y (I-e) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-c) por métodos de alquilación o alquilación reductora como se han descrito anteriormente y de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (I-c) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (IX):



por reacción con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio o borano en una diversidad de disolventes apróticos, tales como éter dietílico o THF, o preferiblemente por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como Níquel Raney en un disolvente adecuado, tal como EtOAc o EtOH, en un intervalo de temperaturas de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula general (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (VIII) por reacción con una fuente de ion cianuro, tal como acetona cianohidrina o un cianuro inorgánico, preferiblemente cianuro sódico, en presencia de una base no nucleófila, tal como tetrametil guanidina, en una diversidad de disolventes, preferiblemente etanol, en un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

ES 2 352 755 T3

Los compuestos de fórmula (I-f) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-a) por reacción con un agente reductor tal como trietilsilano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como DCM de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

- 5 Los compuestos de fórmula (I-h) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-a) por reacción con un agente de alquilación de fórmula (XXIV):



10 en la que R^1 es como se ha definido para R^6 en la fórmula general (I) e Y es un grupo saliente tal como halógeno, tosilato y mesilato. La reacción se realiza en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

15 Los compuestos de fórmula general (I-m) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I-I) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I-d) a partir de compuestos de fórmula (I-c).

20 Los compuestos de fórmula general (I-I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I-c) a partir de compuestos de fórmula (IX).

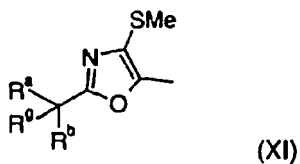
25 Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (IX) a partir de compuestos de fórmula (VII).

30 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I-k) pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula (XIII) por cuaternización con una amina terciaria adecuadamente sustituida como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (I-j) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I-a) a partir de compuestos de fórmula (VII).

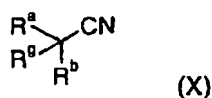
35 Los compuestos de fórmula general (XIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) usando métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (IV).

Los compuestos de fórmula general (XII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XI):



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

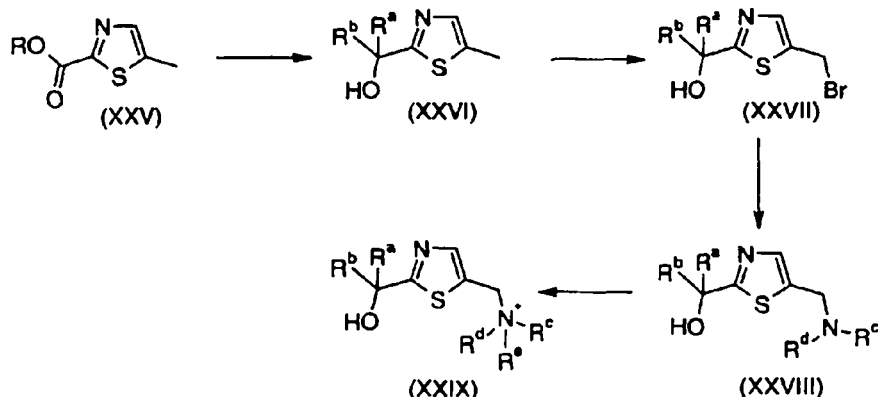
50 Los compuestos de fórmula general (XI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (X):



60 por reacción con 1-(metiltio)acetona en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente tal como DCM a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. 2006, 71(8), 3026.

65 Los compuestos de fórmula general (X) son bien conocidos en la técnica y pueden prepararse por métodos conocidos, o están disponibles en el mercado.

Esquema 4



Los compuestos de Fórmula (XXIX) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (XXVI) empleando una secuencia de reacciones similar a la usada para preparar compuestos de Fórmula (I-b) a partir de compuestos de Fórmula (VIII) en el Esquema 1 anterior.

Los compuestos de fórmula (XXVI) en la que R^a y R^b son iguales pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (XXV) en la que R es un grupo alquilo adecuado (tal como etilo o metilo) por tratamiento con un reactivo organometálico apropiado tal como un reactivo de Grignard, en un disolvente adecuado, tal como THF o éter dietílico. Los compuestos de Fórmula (XXVI) en la que R^a y R^b son diferentes pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (XXV), convirtiéndolos en una amida intermedia, preferiblemente una amida de Weinreb, y realizando la introducción por etapas de R^a y R^b a través de sus respectivos reactivos organometálicos.

Los compuestos de Fórmula (XXV) son conocidos en la bibliografía - por ejemplo, Helv. Chim. Acta 1946, 29, 1957.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención.

Detalles experimentales generales

Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique otra cosa.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de triple resonancia de detección inversa de 5 mm que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de triple resonancia de detección inversa de 5 mm que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual convencional de 5 mm que funcionaba a 300 MHz. Los desplazamientos se dan en ppm con respecto a tetrametilsilano.

Cuando los productos se purificaron por cromatografía en columna, "sílice ultrarrápida" se refiere a gel de sílice para cromatografía, de 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice 60 Fluka), y una presión aplicada de nitrógeno de hasta 68,95 kPa (10 p.s.i) con elución de la columna acelerada. Cuando se ha usado cromatografía de capa fina (TLC), ésta se refiere a TLC sobre gel de sílice usando placas, típicamente placas de gel de sílice sobre papel de aluminio de 3 x 6 cm con un indicador de fluorescencia (254 nm) (por ejemplo, Fluka 60778). Todos los disolventes y reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron.

Todos los compuestos que contenían uno o más centros básicos, que se purificaron por HPLC, se obtuvieron en forma de la sal TFA a menos que se indique otra cosa.

Condiciones de HPLC preparativa

Columna de fase inversa C18 (Columna Genesis de 100 x 22,5 mm de d.i. con tamaño de partículas de 7 µm). Detección UV a 230 nm.

Sistemas de LC/MS

Los sistemas de Espectroscopía de Masas con Cromatografía Líquida (LC/MS) usados:

ES 2 352 755 T3

Método 1 de LC-MS

Waters Platform LCT con una columna de fase inversa C18 (Higgins Clipseus de 100 x 3,0 mm con tamaño de partículas de 5 μm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
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
25,00	1,0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (división de 100 μl para MS con detector UV en línea a 254 nm) método de ionización por MS - Electronebulización (ion positivo)

Método 2 de LC-MS

Waters Platform LC con una columna de fase inversa C18 (Phenomenex Luna de 30 x 4,6 mm con tamaño de partículas de 3 μm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
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

Detección - MS, ELS, UV (división de 100 μl para MS con detector UV en línea) método de ionización por MS - Electronebulización (ion positivo y negativo)

ES 2 352 755 T3

Método 3 de LC-MS

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18 (Phenomenex Luna de 30 x 4,6 mm con tamaño de partículas de 3 μ m), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
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

Detección - MS, ELS, UV (división de 100 μ l para MS con detector UV en línea) método de ionización por MS - Electronebulización (ion positivo y negativo)

Método 4 de LC-MS

Waters ZMD con una columna de fase inversa C18 (Phenomenex Luna de 30 x 4,6 mm de d.i. con tamaño de partículas de 3 μ m), elución con disolvente A (agua con ácido fórmico al 0,1%) y disolvente B (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%). Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
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

Detección - MS, ELS, UV (división de 200 μ l/min para MS con detección Waters 996 DAD en línea).

Método de ionización de MS - Electronebulización (ion positivo y negativo).

ES 2 352 755 T3

Método 5 de LC-MS

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18 (Higgins Clipseus de 100 x 3,0 mm con tamaño de partículas de 5 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

5				
10	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
	0,00	1,0	95	5
	1,00	1,0	95	5
15	15,00	1,0	5	95
	20,00	1,0	5	95
20	22,00	1,0	95	5
	25,00	1,0	95	5
25	Detección - MS, ELS, UV (división de 100 µl para MS con detector UV en línea a 254 nm) método de ionización por MS - Electronebulización (ion positivo)			

Método 6 de LC-MS

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18 (Higgins Clipseus de 100 x 3,0 mm con tamaño de partículas de 5 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%. Gradiente:

40	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	% de A	% de B
	0,00	1,0	95	5
45	1,00	1,0	95	5
	15,00	1,0	5	95
	20,00	1,0	5	95
50	22,00	1,0	95	5
	25,00	1,0	95	5
55	Detección - MS, ELS, UV (división de 100 µl para MS con detector UV en línea a 254 nm) método de ionización por MS - Electronebulización (ion positivo)			

Abreviaturas usadas en la sección experimental

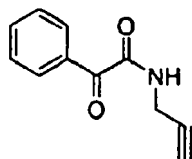
65	DCM	= diclorometano
	DIPEA	= di-isopropiletilamina

ES 2 352 755 T3

DMAP	= dimetilaminopiridina
DMF	= dimetilformamida
5 AcOEt	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
IMS	= alcohol industrial metilado
10 MeOH	= metanol
TA	= temperatura ambiente
15 Tr	= tiempo de retención
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
20 Sat.	= saturado

Preparación de intermedios

Intermedio 1



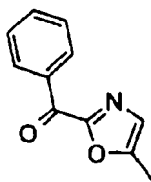
2-Oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida. (V): $R^a = Ph$

Se añadió cloruro de oxalilo (6,1 g, 48 mmol) a una solución de ácido fenilgloxílico (6,0 g, 40 mmol) y 3 gotas de DMF en DCM seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el disolvente se retiró. El residuo se recogió en DCM seco (50 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió cuidadosamente una mezcla de propargil amina (2,2 g, 40 mmol) y trietilamina (4,05 g, 40 mmol) durante un periodo de 10 minutos y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 2,5 horas y después se añadió agua (10 ml). La mezcla se lavó con HCl 1 M (2 x 20 ml), hidrogenocarbonato sódico sat. (ac.) (2 x 20 ml) y después salmuera. Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró. El residuo se cristalizó en ciclohexano para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo claro.

Rendimiento: 5,75 g, 76%.

LC-MS (Método 3): Tr 2,47 min, m/z 188 $[MH^+]$.

Intermedio 2



ES 2 352 755 T3

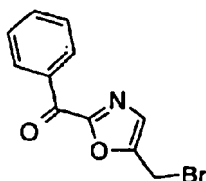
(5-Metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (IV): $R^a = Ph$

Se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (10 g, 104 mmol) a una solución de 2-oxo-2-fenil-N-prop-2-inil-acetamida (Intermedio 1) (2,4 g, 12,83 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La solución resultante se calentó a 90°C durante 66 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo de color oscuro se repartió entre DCM y agua. La fracción de DCM se lavó con HCl 1 M (2 x), hidrogenocarbonato sódico sat. (2 x) y después salmuera. La solución se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna, eluyendo con 4:1 de ciclohexano:acetato de etilo. Esto dio el producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 1,0 g (41%).

LC-MS (Método 3): Tr 2,94 min, m/z 188 [MH^+].

Intermedio 3



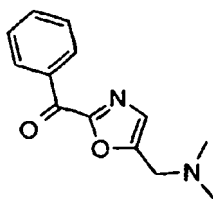
(5-Bromometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (III): $R^a = Ph$

Una mezcla de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (Intermedio 2) (0,8 g, 4,28 mmol), N-bromosuccinimida (0,9 g, 5,06 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (56 mg, 0,34 mmol) en tetracloruro de carbono (8 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico sat. y salmuera. Se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró. La purificación se realizó por cromatografía en columna eluyendo con 4:1 de ciclohexano:acetato de etilo. Esto dio el producto en forma de un sólido de color amarillo.

Rendimiento: 0,9 g (79%).

LC-MS (Método 3): Tr 3,26 min, m/z 266, 268 [MH^+].

Intermedio 4



(5-Dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (II): $R^a = Ph$, R^c , $R^d = CH_3$

Se disolvió (5-bromometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (Intermedio 3) (0,18 g, 0,68 mmol) en una solución 2 M de dimetilamina en THF (3 ml, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, formándose un precipitado casi instantáneamente. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre DCM e hidrogenocarbonato sódico saturado (ac., 5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el producto en forma de un aceite de color naranja que cristalizó después de un periodo de reposo.

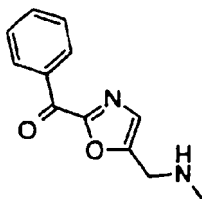
Rendimiento: 0,16 g (99%).

LC-MS (Método 2): Tr 1,22 min, m/z 231 [MH^+].

También se preparó por un método similar por reacción del Intermedio 3 con metilamina.

ES 2 352 755 T3

Intermedio 5

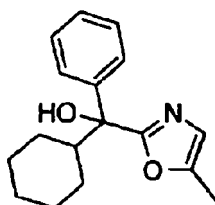


(5-Metilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona. (II): $R^a = Ph$, $R^c = CH_3$, $R^d = H$

Rendimiento: 2,37 g (83%).

LCMS (Método 3): Tr 0,26 y 1,44 min, m/z 217 $[MH^+]$.

Intermedio 6



Ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (VII): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$

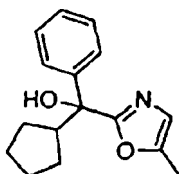
Una solución de (5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (intermedio 2) (3,0 g, 16 mmol) en 32 ml de THF seco a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución 2 M de cloruro de ciclohexilmagnesio en éter dietílico (10 ml, 20 mmol). La solución de color amarillo oscuro resultante se agitó a 0°C durante aproximadamente 30 min, tiempo durante el cual se formó un precipitado, y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se trató cuidadosamente con una solución sat. de cloruro de amonio (ac.) (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después 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 ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se trituró con éter (10 ml), se retiró por filtración y se secó.

Rendimiento: 3,65 g (84%).

LCMS (Método 3): Tr 3,78 min, m/z 272 $[MH^+]$.

También se preparó por un método similar por reacción del Intermedio 2 con cloruro de ciclopentilmagnesio.

Intermedio 7



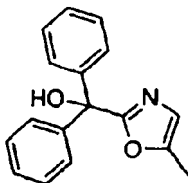
Ciclopentil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (VIII): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Pentilo}$

Rendimiento: 3,82 g (70%).

LC-MS (Método 2): Tr 3,68 min 258 $[MH^+]$.

También se preparó por un método similar por reacción del Intermedio 2 con bromuro de fenilmagnesio.

Intermedio 8

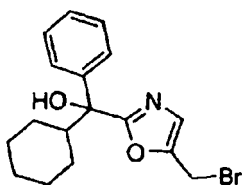


(5-Metil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (VIII): $R^a, R^b = Ph$

Rendimiento: 2,06 g (73%).

LC-MS (Método 3): Tr 3,78 min 272 [MH⁺].

Intermedio 9



(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol. (VII): $R^a = Ph, R^d = c-Hexilo$

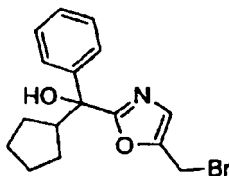
Una solución de ciclohexil-(5-metil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (Intermedio 6) (3,0 g, 11,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (22 ml) se trató con N-bromosuccinimida (2,16 g, 12,2 mmol) seguido de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,18 g, 2,1 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2,5 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una solución sat. de hidrogenocarbonato sódico 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 (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. La purificación se realizó por cromatografía en columna eluyendo con DCM al 33-100%/ciclohexano seguido de EtOAc al 25%/DCM.

Rendimiento: 1,85 g (48%).

LCMS (Método 3): Tr 4,27 min, m/z 350, 352 [MH⁺].

También se preparó por un método similar a partir del Intermedio 7.

Intermedio 10



(5-Bromometil-oxazol-2-il)-ciclopentil-fenil-metanol. (VII): $R^a = Ph, R^b = c-Pentilo$

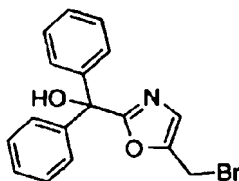
Rendimiento: 10,7 g (83%).

LCMS (Método 3): Tr 3,90 min, m/z 336, 338 [MH⁺].

También se preparó por un método similar a partir del Intermedio 8.

ES 2 352 755 T3

Intermedio 11

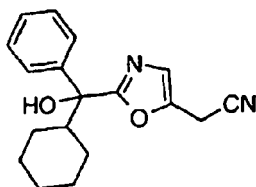


(5-Bromometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (VII): $R^a, R^b = Ph$

Rendimiento: 1,63 g (63%).

LCMS (Método 4): Tr 3,53 m/z 326, 328 $[MH^+ - H_2O]$.

Intermedio 12



[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-acetonitrilo. (IX): $R^a = Ph, R^b = c\text{-Hexilo}$

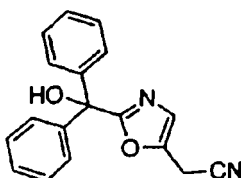
A una solución de $\pm$ -(5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (Intermedio 9) (1,05 g, 3,0 mmol) en IMS (15 ml) se le añadió cianuro sódico (169 mg, 3,45 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora, después se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo al 40%:ciclohexano al 60% como eluyente y después la recristalización en DCM usando hexano dieron el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Rendimiento: 700 mg (79%).

LC-MS (Método 3): Tr 3,66 min, m/z 279 $[MH^+ - H_2O]$.

También se preparó por un método similar a partir del Intermedio 11.

Intermedio 13



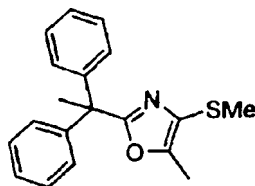
[2-(Hidroxi-difenil-metil)oxazol-5-il]-acetonitrilo. (IX): $R^a, R^b = Ph$

Rendimiento: 0,11 g (54%).

LC-MS (Método 3): Tr 2,96 min m/z 291 $[MH^+]$.

ES 2 352 755 T3

Intermedio 14



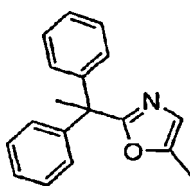
2-(1,1-Difenil-etil)-5-metil-4-metilsulfanil-oxazol. (XI): $R^a, R^b = Ph, R^c = CH_3$

A una solución incolora de 1-metiltio-2-propanona (0,98 ml, 9,7 mmol) en 13 ml de DCM seco a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,62 ml, 9,7 mmol) en 10 ml de DCM seco. La solución de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 1 h y después se añadió gota a gota rápidamente una solución de 2,2-difenilpropionitrilo (1 g, 4,8 mmol) en 10 ml de DCM seco. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después entre 0°C y la temperatura ambiente durante 5 días, volviéndose de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató cuidadosamente con una solución sat. de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, una solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un aceite viscoso de color oscuro (1,67 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 5%/ciclohexano ($F_r = 0,25$) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido que cristalizó después de un periodo de reposo.

Rendimiento: 0,79 g (53%).

LCMS (Método 2): Tr 4,37 min m/z 310 $[MH^+]$.

Intermedio 15



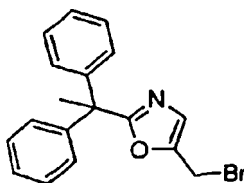
2-(1,1-Difenil-etil)-5-metil-oxazol. (XII): $R^a, R^b = Ph, R^c = CH_3$

Una suspensión de 2-(1,1-difenil-etil)-5-metil-4-metilsulfanil-oxazol (Intermedio 14) (0,70 g, 2,3 mmol) en 15 ml de IMS se calentó hasta que se disolvió. Se añadió Níquel Raney 2800 (3 g) provocando el desprendimiento rápido de un gas. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1,25 h, el análisis por LCMS indicó una mezcla 1:1 de material de partida:producto y no indicó ningún cambio después de 1 h más. Se añadieron 3 g más de Níquel Raney 2800 y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. El análisis por TLC indicó que había reaccionado todo el material de partida. El catalizador se retiró por filtración a través de hi-flow y los volátiles se evaporaron para dar un aceite viscoso incoloro (0,57 g). El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15%/ciclohexano ($F_r = 0,36$) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 0,57 g (89%).

LCMS (Método 2): Tr 3,96 min m/z 264 $[MH^+]$.

Intermedio 16



ES 2 352 755 T3

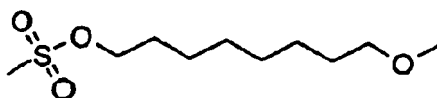
5-Bromometil-2-(1,1-difenil-etil)-oxazol. (XIII): $R^a, R^b = Ph, R^c = CH_3$

Se preparó a partir de Intermedio 15 de acuerdo con el método usado para preparar el Intermedio 9.

Rendimiento: 0,75 g (cuant.).

LCMS (Método 2): Tr 4,06 min, m/z 342, 344 $[MH^+]$.

Intermedio 17



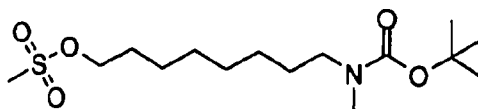
8-Metoxi-octil éster del ácido metanosulfónico

Se añadió diisopropiletilamina (170 mg, 1,49 mmol) 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 se añadió cloruro de metanosulfonilo (170 mg, 1,49 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por Tlc mostró la presencia de algo de material de partida. Se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (231 mg, 2,01 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua y las fases se separaron. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico:ciclohexano (1:1) y después con éter dietílico:ciclohexano (2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Puede prepararse 8-metoxi-octan-1-ol de acuerdo con los métodos descritos en Synthesis 2004, 4, 595.

Rendimiento: 135 mg (42%).

LCMS (Método 2): Tr 3,14 min, ningún ion de masa observado.

Intermedio 18



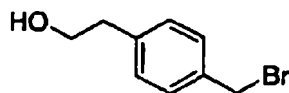
8-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-octil éster del ácido metanosulfónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Intermedio 17 usando éster terc-butílico del ácido (8-hidroxi-octil)-metil-carbámico en lugar de 8-metoxi-octan-1-ol. Puede prepararse éster terc-butílico del ácido (8-hidroxi-octil)-metil-carbámico de acuerdo con los métodos descritos en el documento US2005277688 o US2004254219.

Rendimiento: 225 mg (71%).

RMN de 1H ($CDCl_3$): 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).

Intermedio 19



2-(4-Bromometil-fenil)-etanol

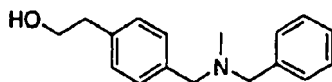
Una solución de ácido 4-(bromometil)fenilacético (458 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de tolueno y 8 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se trató con una solución 2 M de complejo de borano-sulfuro de dimetilo en THF (2 ml, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. No se produjo ninguna reacción tal como se determinó por LCMS. Se añadieron 1,5 ml más (3,0 mmol) de complejo de borano-sulfuro de dimetilo y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron EtOAc y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título.

ES 2 352 755 T3

Rendimiento: 347 mg (81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,89 (t, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,35 (d, 2H).

Intermedio 20



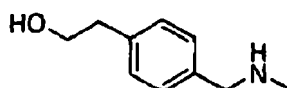
2-{4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-fenil}-etanol

Una solución de 2-(4-bromometil-fenil)-etanol (Intermedio 19) (347 mg, 1,6 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se trató con carbonato potásico (557 mg, 4,0 mmol) seguido de N-metil bencilamina (293 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h, momento en el que el análisis por LCMS indicó la completa conversión del material de partida. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM a MeOH al 1%/DCM para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Rendimiento: 258 mg (63%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,09 (s, 1H), 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, 1H), 7,26-7,37 (m, 6H).

Intermedio 21



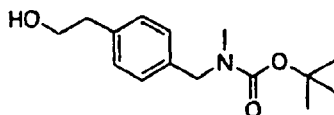
2-(4-Metilaminometil-fenil)-etanol

Una solución de 2-{4-[(bencil-metil-amino)-metil]-fenil}-etanol (Intermedio 20) (258 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de IMS se trató con hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (50 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h, momento en el que el análisis por LCMS indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho SCX-2 usando MeOH al 10%/DCM y las impurezas se retiraron lavando abundantemente la columna con MeOH/DCM. La columna se eluyó con 1:1 de amoníaco metanólico 2 M/DCM y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 91 mg (55%).

^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).

Intermedio 22



Éster terc-butílico del ácido [4-(2-hidroxi-etil)-bencil]-metil-carbámico

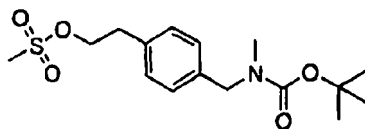
Una solución de 2-(4-metilaminometil-fenil)-etanol (Intermedio 21) (91 mg, 0,55 mmol) en 3 ml de DCM seco a 0°C se trató gota a gota con una solución de carbonato de di-terc-butilo (144 mg, 0,66 mmol) en 2 ml de DCM seco y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 10 min. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título.

ES 2 352 755 T3

Rendimiento: 146 mg (cuant.).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,81 (s a, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,86 (t a, 2H), 4,40 (s a, 2H), 7,14-7,22 (m, 4H).

Intermedio 23



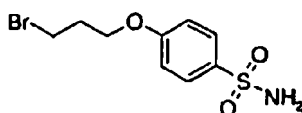
2-[4-[(*tert*-Butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil]-etil éster del ácido metanosulfónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Intermedio 17 usando el Intermedio 22 en lugar de 8-metoxi-octan-1-ol.

Rendimiento: 106 mg (50%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,75-2,84 (s a, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 4,36-4,44 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 4H).

Intermedio 24



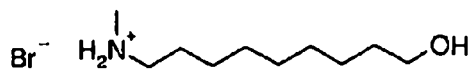
4-(3-Bromo-propoxi)-bencenosulfonamida

Una suspensión de 4-hidroxibencenosulfonamida (4,1 g, 23 mmol), 1,3-dibromopropano (6,83 g, 34 mmol) y carbonato potásico (3,17 g, 23 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se calentó a 55°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un residuo que se repartió entre DCM y NaOH 0,1 M (ac.). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano y después con éter dietílico, seguido de recristalización en isopropanol.

Rendimiento: 483 mg (7%).

LCMS (Método 2): Tr 3,01 min, ningún ion de masa observado.

Intermedio 25



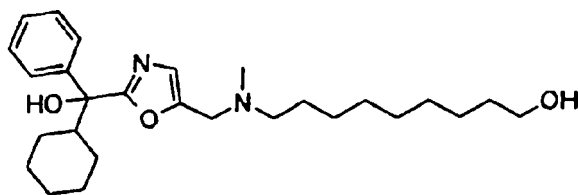
Bromuro de (9-hidroxi-nonil)-metil-amonio

A una solución de 9-bromo-1-nonanol (10,2 g, 45,7 mmol) en IMS (50 ml) a 0°C se le añadió una solución de metilamina (57 ml, 8 M en EtOH, 456 mmol). Después de 30 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 26 h. El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco, que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 9,97 g, 86%.

LC-MS (Método 3): Tr 1,51 min, m/z 174 [MH^+].

Intermedio 26



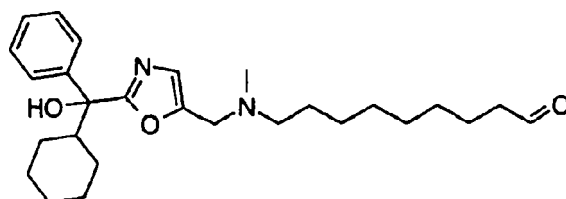
9-[[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino]-nonan-1-ol

Se añadió (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (1,0 g, 2,86 mmol) 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 TA durante 4 h, se añadió NaHCO_3 sat. (ac.). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 5-10%/DCM como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 0,80 g, 63%.

LC-MS (Método 2): Tr 2,42 min, m/z 443 [MH^+].

Intermedio 27



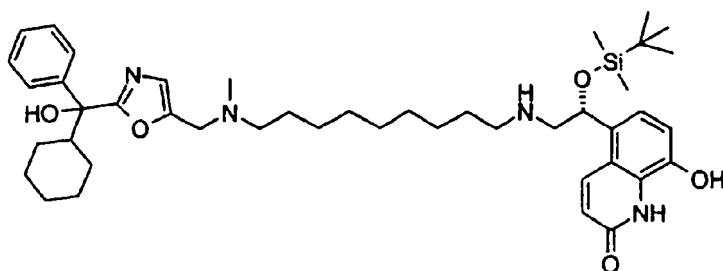
9-[[2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino]-nonanal

Una solución de DMSO (0,17 ml, 2,3 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (94 μl) en DCM seco (3 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió 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) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Se añadió trietilamina (0,62 ml, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 1 h, se añadió NaHCO_3 sat. (ac.), 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), se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite viscoso de color amarillo/pardo. El producto en bruto se sometió a las mismas condiciones de reacción para promover la conversión adicional del material de partida para proporcionar un aceite viscoso de color amarillo además de sólidos. Esto se trituró con éter dietílico y el sobrenadante se concentró a sequedad para proporcionar una espuma sólida, que se usó sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,59 g.

LC-MS (Método 2): Tr 2,74 min, m/z 441 [MH^+].

Intermedio 28



ES 2 352 755 T3

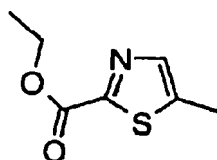
5-[(R)-1-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-2-(9-[[2-(ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-metil-amino]-nonil-amino)-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona

Una mezcla de 9-[[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metilamino]-nonanal (0,49 g, 1,1 mmol), 5-[(R)-2-amino-1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona (0,37 g, 1,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,33 g, 1,6 mmol) en DCE seco (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a TA durante 19 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH/ácido acético/agua (120:15:3:2) como eluyente para proporcionar el producto en forma de una goma de color pardo muy claro. El residuo se recogió en MeOH, se pasó sobre un cartucho SCX-2 y se liberó usando una solución 2 M de amoníaco en MeOH. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros como una goma de color amarillo/verde.

Rendimiento: 78 mg, 9%.

LC-MS (Método 2): Tr 2,64 min, m/z 760 [MH⁺].

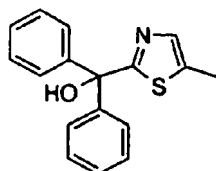
Intermedio 29



Éster etílico del ácido 5-metiltiazol-2-carboxílico

Se preparó de acuerdo con Helv. Chim. Acta., 1946 (29), 1957.

Intermedio 30



(5-Metiltiazol-2-il)difenilmetanol

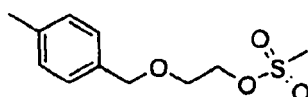
A una solución enfriada con hielo del Intermedio 29 (0,24 g, 1,402 mmol) en THF anhidro (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió, gota a gota, una solución 3 M de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico (0,934 ml, 2,80 mmol). Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 20 min. Después de este periodo, la solución se vertió en HCl 1 M y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato sódico sat. (ac.), agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO₂, 40 g) eluyendo con EtOAc al 10% en iso-hexano para dar el material deseado.

Rendimiento = 0,27 g (67%).

LC-MS (Método 6): T_r 3,20 min, m/z 282 [MH]⁺.

¹H RMN, 400 MHz, DMSO-d₆: 7,4 (1H, m), 7,3 (4H, m), 7,3-7,2 (6H, m), 7,1 (1H, s) y 2,4 (3H, d).

Intermedio 31



ES 2 352 755 T3

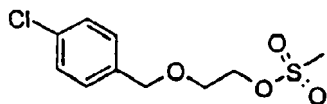
2-(4-Metil-benciloxi)-etil éster del ácido metanosulfónico

Se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(28), 8206.

5 LC-MS (Método 4): Tr 2,44 min, ningún ion molecular observado.

Intermedio 32

10



15

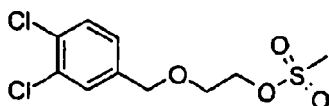
2-(4-Cloro-benciloxi)-etil éster del ácido metanosulfónico

Se preparó de una manera similar al intermedio 31.

20 LC-MS (Método 2): Tr 3,34 min, ningún ion molecular observado.

Intermedio 33

25



30

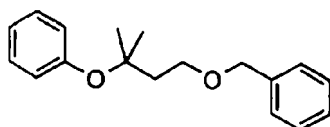
2-(4-Cloro-benciloxi)-etil éster del ácido metanosulfónico

Se preparó de una manera similar al intermedio 31.

35 LC-MS (Método 4): Tr 3,59 min, ningún ion molecular observado.

Intermedio 34

40



45

1-Benciloxi-3-metil-3-fenoxibutano

50 A una solución de (3-metil-but-3-eniloximetil)-benceno (4,22 g, 23,9 mmol) y fenol (2,25 g, 23,9 mmol) en 20 ml de DCM seco se le añadió en una atmósfera de nitrógeno $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,582 ml, 4,78 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió H_2O y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2), la capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se retiró para dar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano a éter dietílico al 5% en ciclohexano.

55

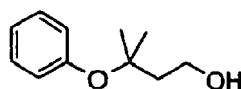
Rendimiento: 0,9 g (1,4%).

LC-MS (Método 4): Tr 4,47 min, ningún ion molecular observado.

60

Intermedio 35

65



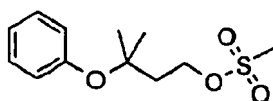
3-Metil-3-fenoxi-butan-1-ol

Se añadió hidróxido de paladio (II) sobre carbono (al 20% en peso) (150 mg) a un matraz en una atmósfera inerte, seguido de IMS frío (5 ml) y (3-benciloxi-1,1-dimetil-propoxi)-benceno (0,73 g, 2,7 mmol). El matraz se purgó con hidrógeno (x 3) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un globo de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celite en una atmósfera inerte y el filtrado se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de ciclohexano a éter dietílico al 50% en ciclohexano.

Rendimiento: 71 mg, 14%.

LC-MS (Método 4): Tr 2,87 min, ningún ion molecular observado.

Producto intermedio 36

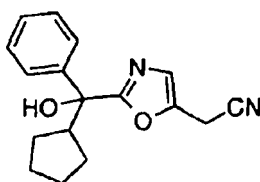
*3-Metil-3-fenoxi-butil éster del ácido metanosulfónico*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Intermedio 17.

Rendimiento: 37 mg, 37%.

LC-MS (Método 2): Tr 3,45 min, ningún ion molecular observado.

Intermedio 37

*[2-(Ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-acetonitrilo. (IX): R^a = Ph, R^b = c-Pentilo*

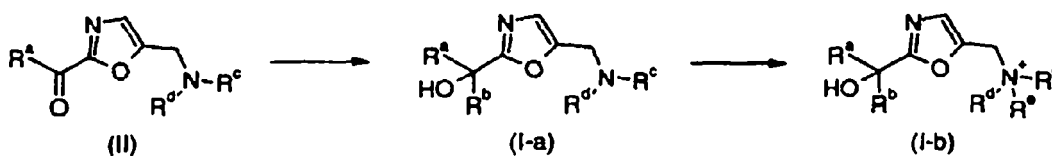
Se preparó de acuerdo con el método usado para la preparación de Intermedio 12.

Rendimiento: 0,75 g (57%).

LC-MS (Método 4): Tr 3,47 min, m/z 265 [MH⁺-H₂O].

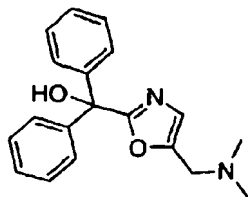
Ejemplos

Esquema 5



Los siguientes compuestos se prepararon usando la ruta mostrada en el Esquema 5.

Ejemplo 1



(5-Dimetilaminometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (I-a): $R^a, R^b = Ph$, $R^c, R^d = CH_3$

Se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (0,75 ml de una solución 1 M en THF, 0,75 mmol) a una solución enfriada (0°C) de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanona (Intermedio 4) (0,15 g, 0,65 mmol) en THF seco (1,5 ml). La mezcla se agitó en frío durante 1,5 h y después se añadió gota a gota más cantidad de bromuro de fenilmagnesio (0,4 ml de una solución 1 M en THF, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y después se trató con un exceso de solución sat. de cloruro de amonio (ac.). La mezcla se extrajo con DCM (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto. La purificación se realizó por HPLC eluyendo con acetonitrilo al 5-70%/agua que contenía TFA al 0,1% durante 18,5 min.

Rendimiento: 0,19 g (69%, en forma de su sal TFA).

LC-MS (Método 1): Tr 5,56 min, m/z 309 [MH^+].

LC-MS (Método 3): Tr 1,72 min, m/z 309 [MH^+].

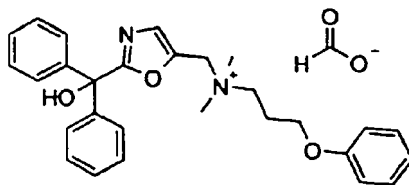
1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,74 (s, 6H), 4,48 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 10H), 7,40 (s, 1H), 10,23 (s a, 1H).

Una muestra de este material se convirtió en la base libre pasándola a través de un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH (x 3) y después con amoníaco 2 M/MeOH (x 3) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (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



Formiato [2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amónico. (I-b): $R^a = R^b = Ph$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 3$ -Fenoxipropilo

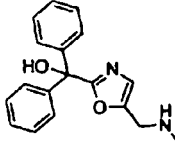
Una solución de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol (Ejemplo 1) (24 mg, 0,078 mmol) en acetonitrilo (0,3 ml) y cloroformo (0,5 ml) se trató con bromuro de 3-fenoxipropilo (37 μ l, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después a 50°C durante 42 h. Los volátiles se evaporaron y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo al 25-75%/agua que contenía ácido fórmico al 0,1% durante 30 min para dar el producto en forma de una goma incolora.

Rendimiento 24 mg, 63%.

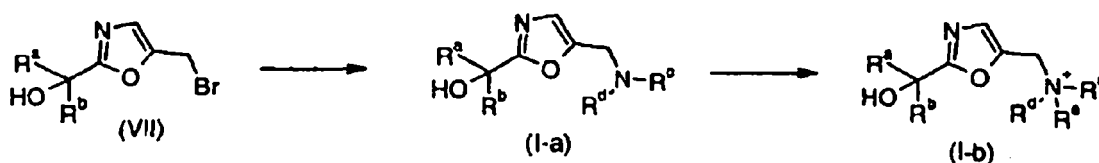
LC-MS (Método 1): Tr 7,56 min m/z 443 [M^+].

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 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 12H), 7,56 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos también se prepararon por un método similar usando la ruta mostrada en el Esquema 2:

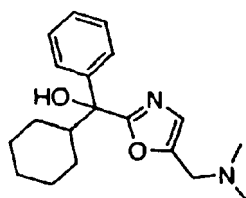
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
3	(5-Metilaminometil-oxazol-2-il)-difenil-metanol. (I-a): $R^a, R^b = \text{Ph}$, $R^c = \text{H}$. $R^d = \text{CH}_3$.		(CDCl_3): 2,31 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 10H).	(Método 3): Tr 1.44 min. m/z 217 [MH^+]

Esquema 6



Los siguientes compuestos se prepararon usando la ruta mostrada en el Esquema 6.

Ejemplo 4



Ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (I-a): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$

Una solución de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (Intermedio 9) (3,2 g, 9,2 mmol) en 40 ml de THF se trató con una solución 2 M de dimetilamina en THF (40 ml, 80 mmol). Se formó una suspensión después de agitar durante unos minutos. La mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente durante una noche y después el sólido se retiró por filtración y se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y una solución sat. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

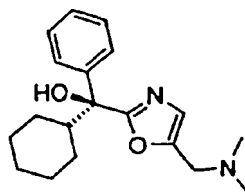
Rendimiento: 2,74 g (95%).

LC-MS (Método 1): Tr 6,57 min, m/z 315 [MH^+].

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,92-1,29 (m, 6H), 1,42-1,74 (m, 4H), 2,10 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H).

Los dos enantiómeros de ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 4) (2,74 g) se separaron por HPLC preparativa quiral usando una columna chiralpak[®] IA de 250 x 20 mm cargada con tris amilasa (carbamato de 3,5-dimetilfenilo) inmovilizada en 5 μm de gel de sílice. La columna se eluyó con etanol al 5% en heptano tamponado con dietilamina al 0,1% a 15 ml/min. El primer enantiómero en eluir (Tr 8,5 min) dio (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (I-a): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$ (Ejemplo 5) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 5



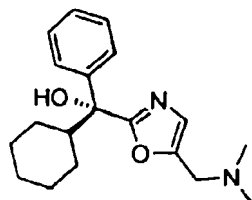
Rendimiento: 0,73 g (27%).

LC-MS (Método 1): Tr 6,50 min, m/z 315 [MH⁺].

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,12-1,39 (m, 7H), 1,62-1,76 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,29-2,32 (m, 1H), 3,54 (dd_{AB}, 2H), 3,70 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,64 (d, 2H).

El segundo enantiómero en eluir (Tr 10,3 min) dio (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol (I-a): R^a, = Ph. R^b = c-Hexilo, R^c, R^d = CH₃, (Ejemplo 6) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 6

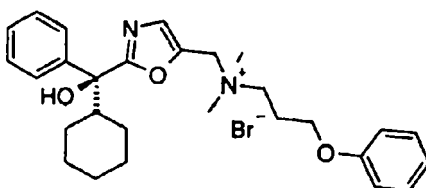


Rendimiento: 1,04 g (38%).

LC-MS (Método 1): Tr 6,48 min, m/z 315 [MH⁺].

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,10-1,39 (m, 7H), 1,62-1,76 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,29-2,35 (m, 1H), 3,54 (dd_{AB}, 2H), 3,70 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,64 (d, 2H).

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-Hexilo, R^c, R^d CH₃, R^e = 3-Fenoxipropilo

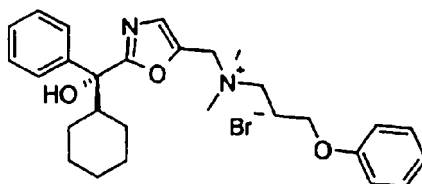
Una solución de (S)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 5) (0,060 g, 0,19 mmol) y bromuro de 3-fenoxipropilo (0,215 g, 1 mmol) en acetonitrilo (1,33 ml) y cloroformo (2 ml) se dejó en reposo a TA durante 5 días. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna eluyendo secuencialmente con DCM y metanol al 2,5%, al 5%, al 10% y después al 20% en DCM.

Rendimiento: 50 mg (43%).

LC-MS (Método 1): Tr 8,32 min m/z 449 [M⁺].

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,06-1,17 (m, 3H), 1,23-1,36 (m, 4H), 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, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,55-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 8



Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$

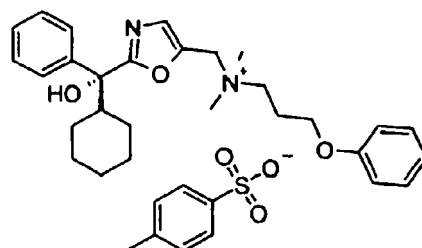
Una solución de (R)-ciclohexil-(5-dimetilaminometiloxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 6) (98 mg, 0,31 mmol) y bromuro de 3-fenoxipropilo (740 mg, 3,44 mmol) en cloroformo (1,5 ml) y acetonitrilo (1,5 ml) se calentó a 50°C durante 22 h. El MP se concentró a sequedad para proporcionar un aceite viscoso incoloro, que se trituró con éter dietílico para formar una goma de color blanco. Ésta se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 2,5-25%/DCM para proporcionar el producto en forma de un aceite viscoso turbio. El secado al vacío a 45°C durante 1-2 días proporcionó un sólido de color blanco.

Rendimiento: 142 mg (86%).

LC-MS (Método 1): T_r 8,41 min, m/z 449 $[MH]^+$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 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 (s, 1H), 5,20 (dd_{AB}, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,26-7,30 (m, 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): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$

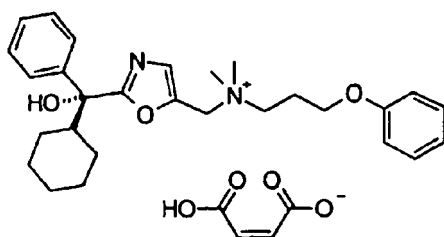
Se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 8 pero usando tosilato de 3-fenoxipropilo en lugar de bromuro de 3-fenoxipropilo.

Rendimiento: 80%.

LC-MS (Método 5): T_r 7,72 min, m/z 449 $[MH]^+$.

1H RMN ($DMSO-d_6$): 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, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,31 (dt, 4H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,54 (s, 1H).

Ejemplo 10



(*Z*)-3-Carboxi-acrilato de [2-((*R*)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (*I-b*): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, R^c , $R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$

Una mezcla de óxido de plata (I) (59 mg, 0,25 mmol) y bromuro de [(*R*)-2-(ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (Ejemplo 8) (265 mg, 0,500 mmol) en agua (10 ml) se agitó a TA durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido maleico (58 mg, 0,50 mmol), seguido de MeOH (10 ml). La suspensión se agitó vigorosamente a TA durante 1 h, después se filtró sobre Celite y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

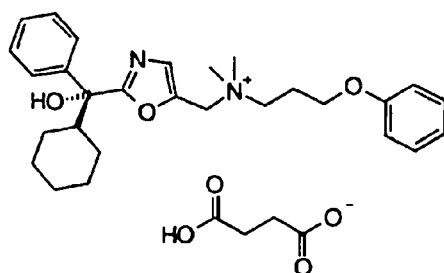
Rendimiento: 97%.

LC-MS (Método 5): Tr 7,92 min m/z 449 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 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, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,55 (d, 2H).

Ejemplo 11

Se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 pero usando ácido succínico en lugar de ácido maleico:



3-Carboxi-propionato de [2-((*R*)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (*I-b*): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, R^c , $R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$

Rendimiento: 97%.

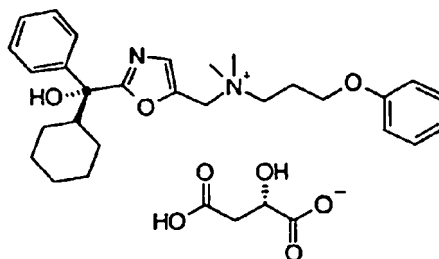
LC-MS (Método 5): Tr 7,90 min m/z 449 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,03-1,35 (m, 6H), 1,42-1,45 (m, 1H), 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, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (d, 2H).

ES 2 352 755 T3

Ejemplo 12

Se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 pero usando ácido (S)-málico en lugar de ácido maleico



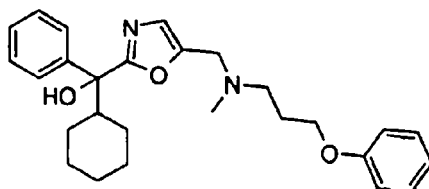
(S)-3-Carboxi-2-hidroxi-propionato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$

Rendimiento: 89%.

LC-MS (Método 5): Tr 7,90 min m/z 449 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 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 (s a, 6H), 3,44 (s a, 2H), 3,98-4,10 (m, 3H), 4,85 (s a, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,25-7,29 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (d, 2H).

Ejemplo 13



Ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (I-a): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = CH_3$, $R^d = 3\text{-Fenoxipropilo}$

Una mezcla de (5-bromometil-oxazol-2-il)-ciclohexil-fenil-metanol (Intermedio 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 TA durante 1,75 h. La mezcla de reacción se trató con una solución sat. de hidrogenocarbonato sódico (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), se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite de color pardo pálido. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 25-30%/DCM como eluyente proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 60%.

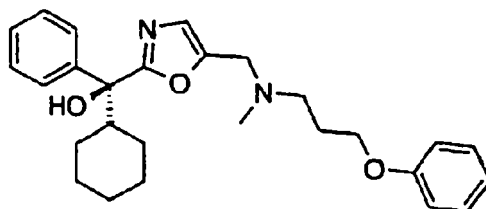
LC-MS (Método 1): Tr 8,61 min m/z 435 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 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, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,63 (d, 2H).

ES 2 352 755 T3

Ejemplo 14

Los dos enantiómeros de ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol (Ejemplo 13) se separaron de una manera similar a la del Ejemplo 4 eluyendo con EtOH al 10%/heptano + dietilamina al 0,1%. El primer enantiómero en eluir (Tr 8,3 min) dio (S)-ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (I-a): R^a, = Ph, R^b = c-Hexilo, R^c = CH₃, R^d = 3-Fenoxipropilo.

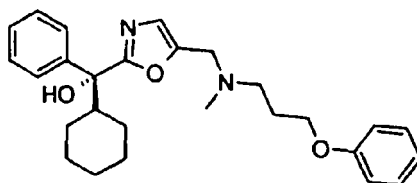


LC-MS (Método 1): Tr 8,44 min, m/z 435 [MH⁺].

RMN de ¹H (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, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,63 (d, 2H).

Ejemplo 15

El segundo enantiómero en eluir (Tr 10,9 min) dio (R)-ciclohexil-(5-{[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-metil}-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (I-a): R^a, = Ph, R^b = c-Hexilo, R^c = CH₃, R^d = 3-Fenoxipropilo



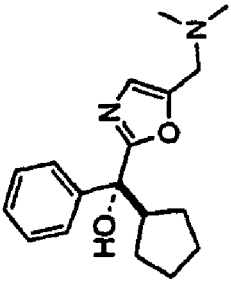
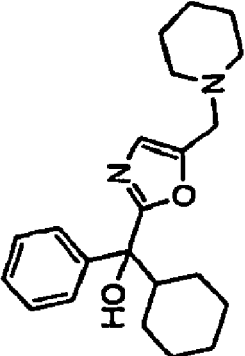
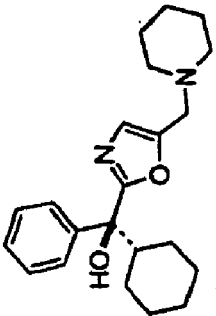
LC-MS (Método 1): Tr 8,51 min, m/z 435 [MH⁺].

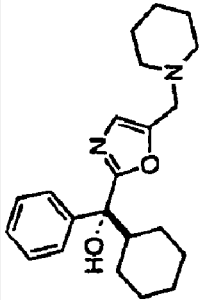
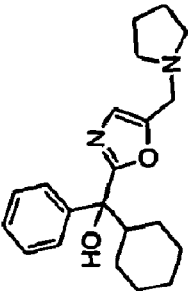
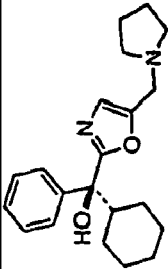
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,09-1,39 (m, 7H), 1,61-1,74 (m, 3H), 1,96 (p, 2H), 2,27-2,33 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,99 (t, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,63 (d, 2H).

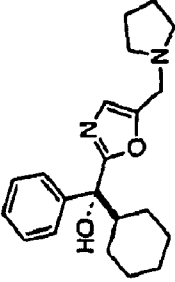
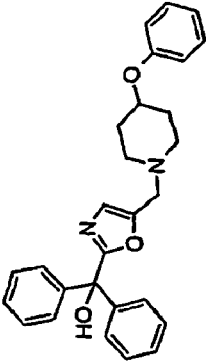
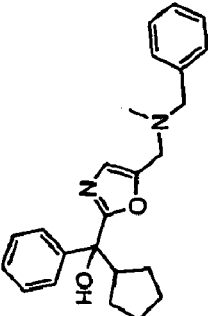
Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon de una manera similar, usando la ruta mostrada en el Esquema 3.

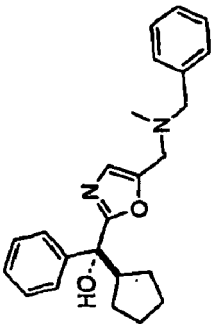
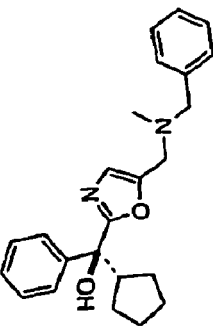
(Tabla pasa a página siguiente)

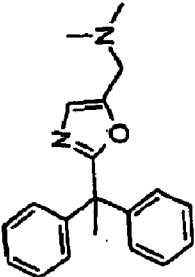
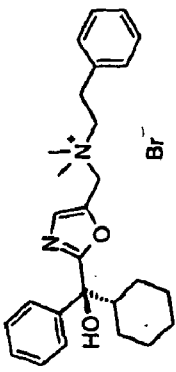
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
16	Ciclohexil-(5-metilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = \text{H}$		(CDCl_3): δ 1,05-1,42 (m, 7H), 1,57-1,81 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 8,30 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H).	(Método 3): Tr 2,13 y 2,20 min, m/z 301 [MH^+]
17	Ciclopentil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{CH}_3$		(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, s a), 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-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol - primer enantiómero en eluir (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{CH}_3$		(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, s a), 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^+]

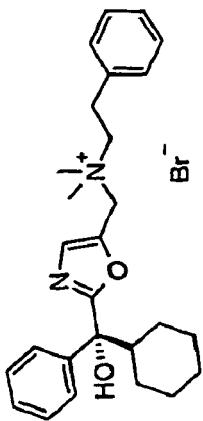
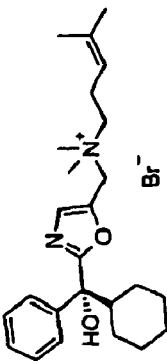
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
19	Ciclopentil-(5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil-metanol - segundo enantiómero en eluir (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{CH}_3$		(CDCl_3): δ 1,14-1,76 (9H, m), 2,25 (6H, s), 2,95-3,07 (1H, m), 3,46-3,60 (2H, 2xd), 3,72 (1H, s a), 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): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{Piperidinilo}$		(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 enantiómero en eluir. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{Piperidinilo}$		(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^+].

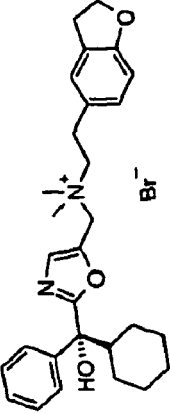
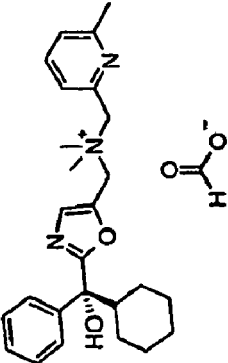
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
22	Ciclohexil-fenil-(5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol - segundo enantiómero en eluir. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{Piperidinilo}$		(CDCl_3): δ 1,04-1,50 (10H, m), 1,50-1,85 (6H, m), 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-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{Pirrolidinilo}$		(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^+]
24	Ciclohexil-fenil-(5-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol - primer enantiómero en eluir. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{Pirrolidinilo}$		(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, 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^+]

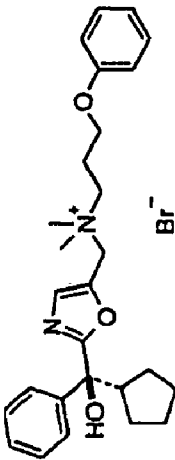
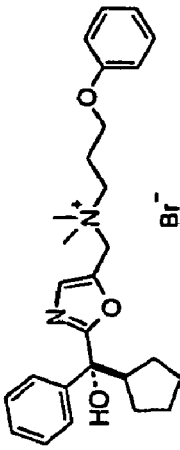
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
25	Ciclohexil-fenil-(5-pirrolidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-metanol - segundo enantiómero en eluir. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{Pirrolidinilo}$		(CDCl_3): δ 1,04-1,44 (8H, m), 1,50-1,86 (6H, m), 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^+]
26	[5-(4-Fenoxi-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-difenil-metanol. (1-a): $\text{R}^a = \text{R}^b = \text{Ph}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = 4\text{-Fenoxi-piperidinilo}$		(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-metilamino)-metil]-oxazol-2-il}-ciclopentil-fenil-metanol. (1-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = \text{Bencilo}$		(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^+]

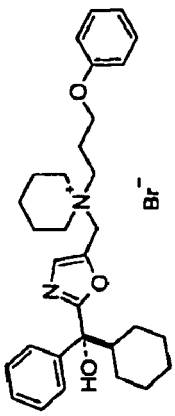
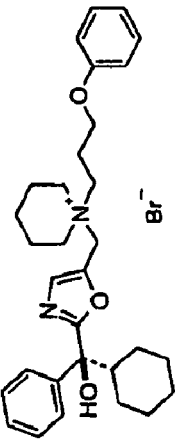
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
28	{5-[(Bencil-metil-amino)-metil]-oxazol-2-il}-ciclopentil-fenil-metanol - segundo enantiómero en eluir. (I-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{C}$ -Pentilo, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = \text{Bencilo}$		(DMSO- d_6) δ 1,19, (1H, m), 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 (1H, s), 7,24, (4H, m), 7,31 (4H, m), 7,46 (2H, m).	(Método 1): Tr 7,54 min, m/z 377 [MH^+]
29	{5-[(Bencil-metil-amino)-metil]-oxazol-2-il}-ciclopentil-fenil-metanol - primer enantiómero en eluir. (I-a): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{C}$ -Pentilo, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = \text{Bencilo}$		(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^+]

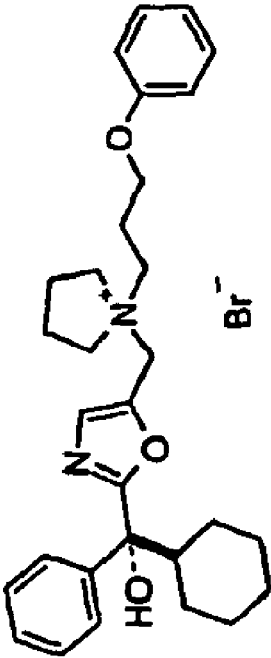
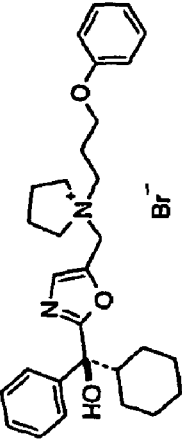
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
30	[2-(1,1-Difenil-etil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amina. (l-i): $\text{R}^a = \text{R}^b = \text{Ph}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{R}^e = \text{CH}_3$		(CDCl_3) δ 2,17 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,21-7,32 (m, 6H).	(Método 1): Tr 6,57 min, m/z 307 [MH^+]
31	Bromuro de [2-((S)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-fenetil-amonio. (l-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 2\text{-Fenetilo}$		(CDCl_3) δ 1,01-1,39 (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), 7,16-7,32 (m, 8H), 7,53 (m, 3H).	(Método 1): Tr 8,05 min m/z 419 [M^+]

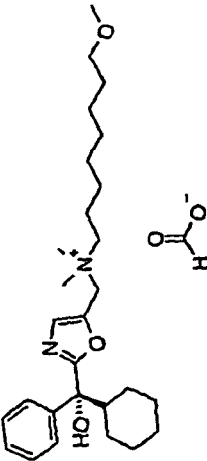
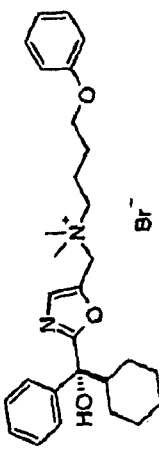
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
32	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-fenetil-amonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 2$ -Fenetilo		(CDCl_3) δ 1,02-1,38 (m, 8H), 1,66 (m, 3H), 2,30 (s a, 1H), 3,12 (s a, 2H), 3,32 (s a, 6H), 3,67 (s a, 2H), 5,21 (dd a, 2H), 7,16-7,32 (m, 8H), 7,53 (m, 3H).	(Método 1): Tr 7,93 min, m/z 419 [M^+]
33	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-metil-pent-3-enil)-amonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 4$ -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 [M^+]

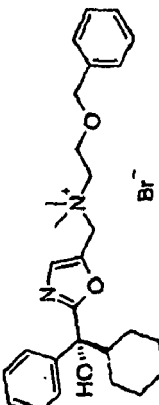
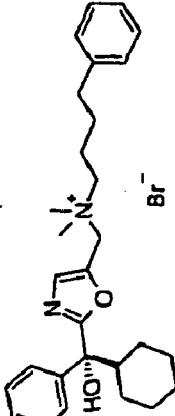
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
34	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-etil]-dimetil-amonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = 2-(2,3\text{-Dihidrobenzofuran-5-il})\text{-etilo}$		(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 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,15-7,28 (m, 4H), 7,54 (m, 3H).	(Método 1): Tr 8,14 min m/z 461 [M^+]
35	Formiato [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-di metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amónico. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = 6\text{-Metil-piridin-2-ilmetilo}$		(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 (s a, 1H).	(Método 1): Tr 7,57 min m/z 420 [M^+]

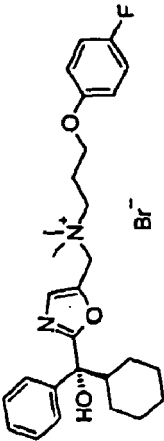
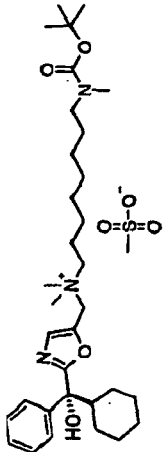
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
36	Bromuro de [2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$, $\text{R}^c, \text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$		(CDCl_3) δ 81,24-1,49 (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 7,99 min, m/z 436 [M^+]
37	Bromuro de [2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Pentilo}$, $\text{R}^c, \text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$		(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 [M^+]

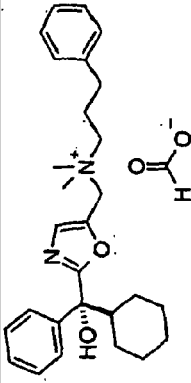
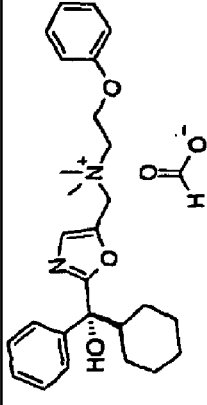
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
38	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxipropil)-piperidinio. (l- b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d =$ Piperidinilo, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$		(CDCl_3) δ 1,01-1,38 (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 8,77 min m/z 489 [M^+]
39	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxipropil)-piperidinio. (l- b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d =$ Piperidinilo, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$		(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, s), 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^+]

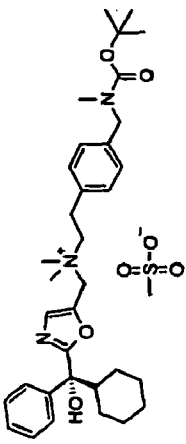
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
40	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxipropil)-pirrolidinio. (l-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{Pirrolidinilo}$, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$		(CDCl_3) 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 8,75 min m/z 475 [M^+]
41	Bromuro de 1-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-(3-fenoxipropil)-pirrolidinio. (l-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{Pirrolidinilo}$, $\text{R}^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$		(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^+]

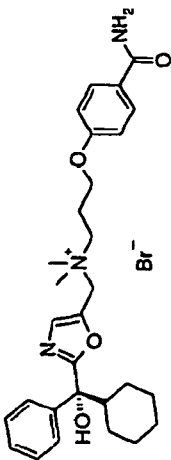
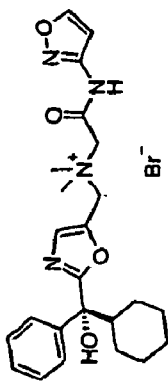
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
42	Formiato [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-(8-metoxioctil)-dimetil-amónico.		(CDCl_3) δ 0,99-1,42 (14H, m), 1,44-1,83 (8H, m), 2,29 (1H, m), 2,78-3,27 (8H, m), 3,28-3,46 (5H, m), 4,95 (2H, m), 7,16-7,34 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,55 (2H, d), 8,67 (1H, s).	(Método 1): Tr 8,50 min m/z 457 [M^+]
43	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenoxibutil)-amonio.		(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^+]

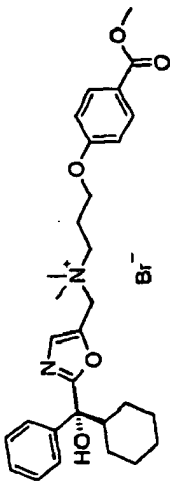
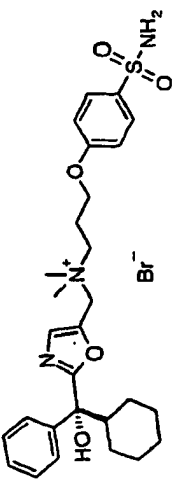
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
44	Bromuro de (2-benciloxi-etil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (l-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 2$ -Benciloxietilo		(CDCl_3) δ 1,04-1,83 (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^+]
45	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(4-fenil-butil)-amonio. (l-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 4$ -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^+]

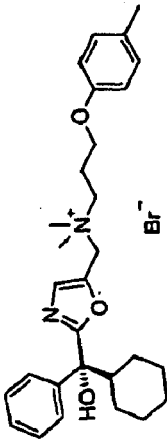
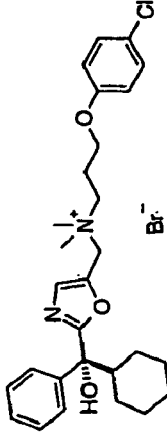
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
46	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(4-fluorofenoxi)-propil]-dimetilamonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 3$ -(4-Fluorofenoxi)-propilo		(CDCl 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 ⁺]
47	Metanosulfonato de [8-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-octil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetilamonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{Me}$, $\text{R}^e = 8$ -(terc-butoxicarbonil-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), 4,82-5,06 (2H, m), 7,17-7,37 (3H, m), 7,43-7,64 (3H, m).	(Método 5): Tr 8,50 min, m/z 556 [M ⁺]

Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
48	Formiato [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenil-propil)-amónico. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = \text{3-Fenilpropilo}$.		(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, s a), 2,97 (6H, s), 3,07-3,27 (2H, m), 4,47-5,04 (2H, s a), 7,06-7,39 (9H, m), 7,46-7,61 (2H, m), 8,67 (1H, s a).	(Método 1): Tr 8,27 min m/z 433 [M^+]
49	Formiato [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenoxi-etil)-amónico. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c = \text{CH}_3$, $\text{R}^d = \text{2-Fenoxietilo}$		(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, s a), 4,35 (2H, s a), 4,93 (2H, s a), 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, s a)	(Método 1): Tr 8,09 min m/z 435 [M^+]

Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
50	Metanosulfonato de (2-{4-[(terc- butoxicarbonil-metil- amino)-metil]-fenil}- etil)-[2-(R)-ciclohexil- hidroxi-fenil-metil]- oxazol-5-ilmetil]- dimetil-amonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{C}$ - Hexilo, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 2\text{-}\{4\text{-}[(\text{terc-}$ butoxicarbonil-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	RMN de ^1H	LCMS
51	Bromuro de [3-(4-carbamoil-fenoxi)-propil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 3-(4\text{-Carbamoil-fenoxi})\text{propilo}$		(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): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, R^c , $\text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = \text{Isoxazol-3-ilcarbamoilmetilo}$		(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	RMN de ¹ H	LCMS
53	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(4-Metoxicarbonil-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).	(Método 1): Tr 8,02 min, m/z 507 [M ⁺]
54	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[3-(4-sulfamoiil-fenoxi)-propil]-amonio. (I-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(4-Sulfamoiil-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), 7,47-7,54 (3H, m), 7,78-7,88 (2H, m).	(Método 1): Tr 7,05 min, m/z 528 [M ⁺]

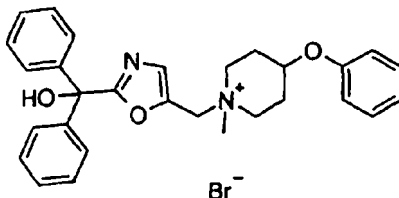
Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ^1H	LCMS
55	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-p-toliloxi-propil)-amonio. (I-b): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c, \text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 3\text{-p-Toliloxipropilo}$		(CDCl_3) 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).	(Método 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): $\text{R}^a = \text{Ph}$, $\text{R}^b = \text{c-Hexilo}$, $\text{R}^c, \text{R}^d = \text{CH}_3$, $\text{R}^e = 3\text{-(4-Clorofenoxi)propilo}$		(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).	(Método 1): Tr 8,07 min, m/z 483 [M^+]

Ejemplo	Nombre	Estructura	RMN de ¹ H	LCMS
57	Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio. (l-b): R ^a = Ph, R ^b = c-Hexilo, R ^c , R ^d = CH ₃ , R ^e = 3-(3,4-Dicloro-fenoxi)propilo		(COCl 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).	(Método 5): Tr 8,62 min, m/z 517 [M ⁺]

ES 2 352 755 T3

También se prepararon usando la ruta mostrada en el Esquema 3:

Ejemplo 58



Bromuro de 1-[2-(hidroxi-difenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-1-metil-4-fenoxi-piperidinio. (I-b): $R^a = R^b = Ph$, $R^c, R^d = \text{Piperidinilo}$, $R^e = CH_3$

A una solución de [5-(4-fenoxi-piperidin-1-ilmetil)-oxazol-2-il]-difenil-metanol (Ejemplo 26) (35 mg, 0,08 mmol) en 0,5 ml de acetonitrilo se le añadieron 1,5 ml (~ 5 mmol) de una solución al 40% en peso de bromuro de metilo en acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 40°C en un vial cerrado herméticamente durante 18 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. El disolvente se evaporó y el residuo se trituyó con éter dietílico. El sólido se recrystalizó en acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 8:1 de isómeros cis:trans como un sólido de color blanco.

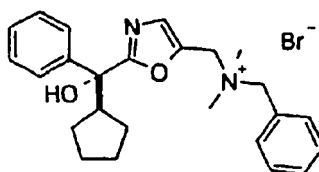
Rendimiento: 6 mg (14%).

LCMS (Método 1): Tr 7,93 min, m/z 455 $[M^+]$.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 2,11-2,37 (m, 4H), 3,15 (s, 3H, isómero secundario), 3,30 (s, 3H), 3,58 (s a, 4H), 3,67 (s a, 4H, isómero secundario), 4,67 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H, isómero secundario), 5,04 (s a, 2H), 5,23 (s a, 2H, isómero secundario), 6,87 (d, 2H), 6,91 (d, 2H, isómero secundario), 7,02 (t, 1H), 7,26-7,38 (m, 12H), 7,58 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H, isómero secundario).

Ejemplo 59

Se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 58 pero usando el Ejemplo 28 en lugar del Ejemplo 26



Bromuro de bencil-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetilamonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Pentilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = \text{Bencilo}$

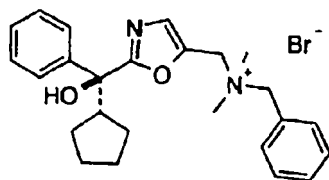
Rendimiento: 11 mg, (17%).

LC-MS (Método 1): Tr 6,70 min, m/z 391 $[M^+]$.

1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,22 (1H, m), 1,38 (2H, m), 1,52 (3H, m), 1,68 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,97 (1H, m), 4,55 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,34, (2H, m), 7,48-7,58 (7H, m).

Ejemplo 60

Se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 58 pero usando el Ejemplo 29 en lugar del Ejemplo 26



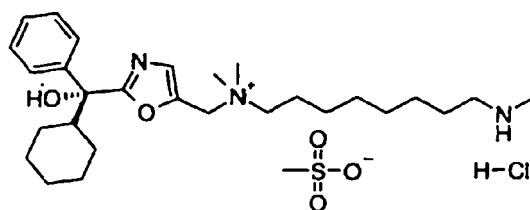
Bromuro de bencil-[2-(ciclopentil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetilamonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Pentilo}$, $R^c = R^d = CH_3$, $R^e = \text{Bencilo}$

Rendimiento: 27 mg, (58%).

LC-MS (Método 1): Tr 7,30 min, m/z 391 $[M^+]$.

1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,23 (1H, 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), 4,55 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,34, (2H, m), 7,48-7,58 (7H, m).

Ejemplo 61



Sal hidrocioruro de metanosulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(8-metilamino-octil)-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$, $R^e = 8\text{-Metilamino-octilo}$

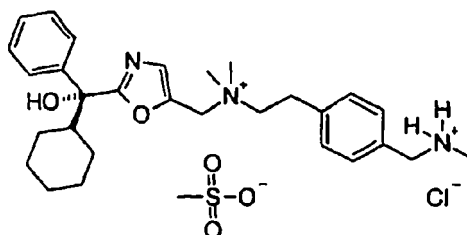
Se disolvió metanosulfonato de [8-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-octil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio (Ejemplo 47) 60 mg, 0,09 mmol en 6 ml de HCl 1 M en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 20%/DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

Rendimiento: 21 mg (42%).

LC-MS (Método 1): Tr 5,50, m/z 456 $[M^+]$.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,01-2,19 (22H, m), 2,33 (1H, 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 (2H, m), 7,16-7,36 (3H, m), 7,46-7,60 (3H, m), 9,31 (2H, s).

Ejemplo 62



ES 2 352 755 T3

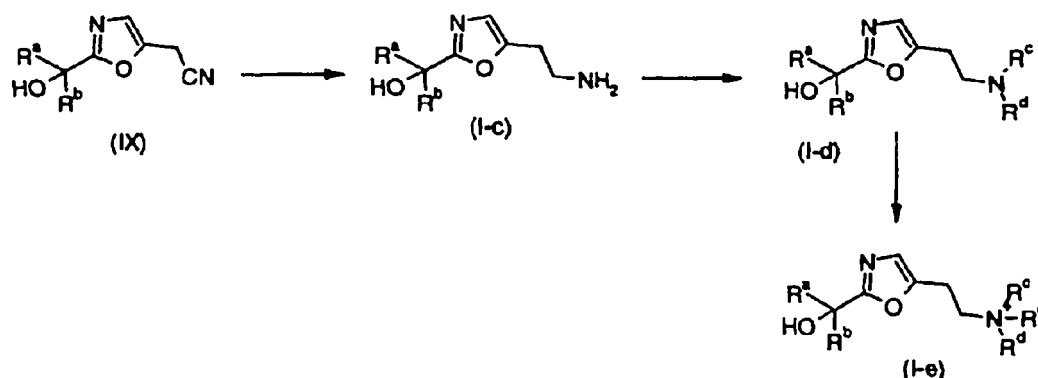
Se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 61 pero usando el Ejemplo 50 en lugar del Ejemplo 47 *hidrocloruro de metanosulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[2-(4-metilaminometil-fenil)-etil]-amonio*. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 2\text{-(4-Metilaminometil-fenil)-etilo}$.

Rendimiento: 51%.

LC-MS (Método 5): Tr 4,64 min, m/z 462 $[M^+]$.

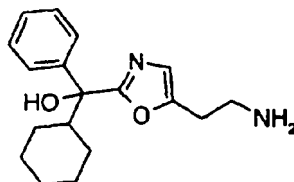
1H RMN (MeOD) δ 1,01-1,41 (6H, m), 1,50-1,81 (4H, m), 2,39 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,08-3,27 (8H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 4,19 (2H, s), 7,20-7,35 (3H, m), 7,39-7,59 (7H, m).

Esquema 7



Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon usando la ruta mostrada en el Esquema 7.

Ejemplo 63



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

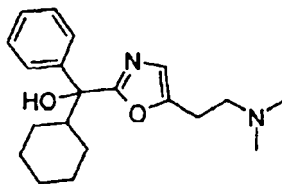
A una solución de [2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-acetonitrilo (Intermedio 12) (600 mg, 2,0 mmol) en THF (20 ml) calentada a 55°C se le añadió gota a gota una solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2 ml de 2 M en THF, 4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol (5 ml) seguido de ácido clorhídrico (1 N, 2 ml). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos y después se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso sat. La mezcla se repartió entre agua (80 ml) y acetato de etilo (80 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite. El residuo se purificó con un cartucho SCX, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 4 N en metanol para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 400 mg (67%).

LC-MS (Método 2): Tr 2,18 min, m/z 283 $[MH^+ - H_2O]$.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,10-1,38 (7 H, m), 1,54-1,77 (3 H, m), 2,28 (1H, m), 2,80 (2H, t), 2,98 (2H, t), 3,67 (1H, s a), 6,72 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,62 (2H, m).

Ejemplo 64



Ciclohexil-[5-(2-dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-fenil-metanol. (I-d): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$

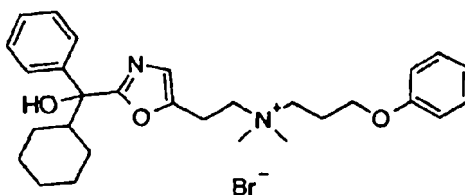
A una solución de [5-(2-amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclohexil-fenil-metanol (Ejemplo 63) (250 mg, 0,83 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadió formaldehído (0,3 ml de una solución al 37% en agua, 4,0 mmol) y triacetoxi-borohidruro sódico (352 mg, 1,7 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se añadieron DCM (10 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso sat. (10 ml) y se mezcló minuciosamente. Los extractos orgánicos se aislaron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron para dar un aceite. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de metanol al 10%:DCM al 90% como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 200 mg (73%).

LC-MS (Método 2): Tr 2,20 min, m/z 329 $[MH^+]$.

La RMN corresponde al Ejemplo 66.

Ejemplo 65



Bromuro de {2-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. (I-e): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$

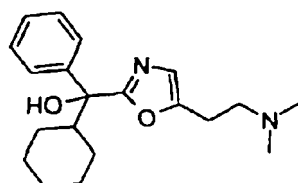
A una solución de ciclohexil-[5-(2-dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-fenil-metanol (Ejemplo 64) (10,5 mg, 0,03 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (0,5 ml) y cloroformo (0,75 ml) se le añadió bromuro de 3-fenoxipropilo (50 μ l, 0,32 mmol). Esta mezcla se calentó a 50°C durante 6 horas y después el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 2-10% en DCM como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 8,6 mg (53%).

LC-MS (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 (1H, s), 7,20-7,33 (5H, m), 7,50 (2H, m).

Ejemplo 66



ES 2 352 755 T3

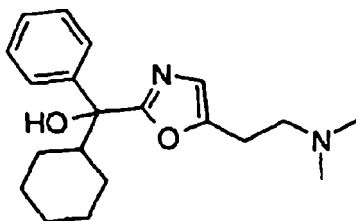
[5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclohexil-fenil-metanol. (I-d): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$ (primer enantiómero en eluir)

El compuesto del título se aisló después de la HPLC preparativa quiral del Ejemplo 64. (Chiralpax IA, 250 x 20 mm de d.i.; etanol al 5%/heptano al 95%/dietilamina al 0,1%; 15 ml/min; Tr 12 min).

LC-MS (Método 1): Tr 6,74 min, m/z 329 $[MH^+]$.

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 (1H, s), 6,69 (1H, S), 7,24 (1H, m), 7,34 (2H, t), 7,63 (2H, d).

Ejemplo 67



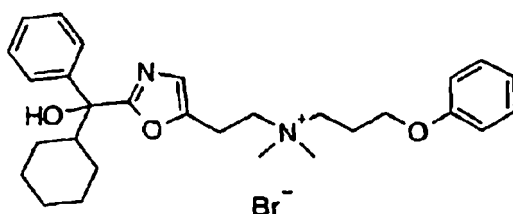
[5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclohexil-fenil-metanol. (I-d): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$ (segundo enantiómero en eluir)

El compuesto del título se aisló después de la HPLC preparativa quiral del Ejemplo 64 usando las condiciones indicadas para el Ejemplo 66; (Tr 13,5 min).

LC-MS (Método 1): Tr 6,76 min, m/z 329 $[MH^+]$.

La RMN corresponde al Ejemplo 66.

Ejemplo 68



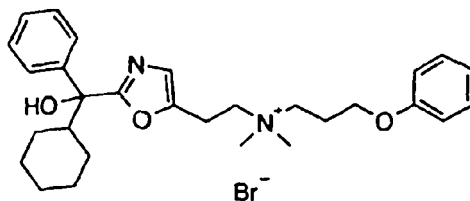
Bromuro de {2-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (I-e): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-fenoxipropilo}$ - Enantiómero 1

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

LC-MS (Método 1): Tr 8,54 min, m/z 463 $[M^+]$.

1H RMN ($DMSO-d_6$) 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 (1H, s), 6,92-6,98 (3H, m), 7,00 (1H, s), 7,20-7,24 (1H, m), 7,28-7,34 (4H, m), 7,43-7,47 (2H, m).

Ejemplo 69



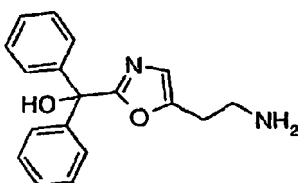
Bromuro de {2-[2-(ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-il]-etil}-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio (I-e): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c = R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-fenoxipropilo}$ - Enantiómero 2

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 67 usando el método del Ejemplo 65.

LC-MS (Método 1): Tr 8,62 min, m/z 463 $[M^+]$.

La RMN corresponde al Ejemplo 68.

Ejemplo 70



[5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-difenil-metanol. (I-c): $R^a = R^b = Ph$

A una solución de [2-(hidroxi-difenil-metil)oxazol-5-il]-acetonitrilo (Intermedio 13) (0,36 g, 1,2 mmol) en IMS (7 ml) se le añadió níquel Raney (cantidad catalítica) y la suspensión se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno (globo) a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró over Celite, se lavó con IMS y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método 2): Tr 1,85 min, m/z 295 $[M^+]$

1H RMN ($CDCl_3$) 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 de ejemplo se prepararon de una manera similar, usando la ruta mostrada en el Esquema 7.

(Tabla pasa a página siguiente)

10

45

50



60



ES 2 352 755 T3

(2-Benzhidril-oxazol-5-ilmetil)-dimetil-amina. (I-f): $R^a = R^b = Ph$, $R^c, R^d = CH_3$

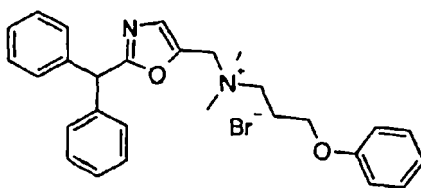
Se añadió trietilsilano (720 μ l, 4,51 mmol) a una solución de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-difeníl-metanol (Ejemplo 1) (100 mg, 0,325 mmol) en DCM (0,7 ml), seguido de TFA (0,7 ml) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se pasó sobre un cartucho SCX-2 y se liberó con una solución 2 M de amoníaco en metanol. Después de la evaporación de los volátiles, el residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de MeOH al 1-5%/DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 74 mg (78%).

LC-MS (Método 5): Tr 5,03 min, m/z 293 $[MH^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 2,24 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,91, (s, 1H), 7,22-7,33 (m, 10H).

Ejemplo 74



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

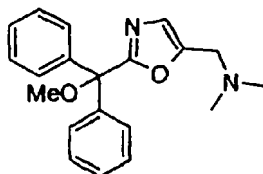
El compuesto del título se preparó a partir de Ejemplo 73 de acuerdo con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

Rendimiento: 87%.

LC-MS (Método 1): Tr 8,05 min, m/z 427 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 2,32 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 3,59 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,20-7,32 (m, 12H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 75



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

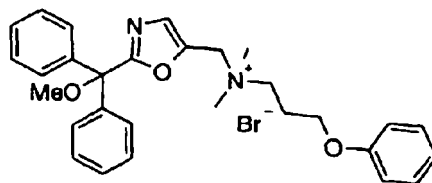
A una solución de (5-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-difeníl-metanol (Ejemplo 1) (100 mg, 0,32 mmol) en 3 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 16 mg, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió yodometano (40 μ l, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó usando un cartucho Isolute NH_2 de 10 g eluyendo con EtOAc al 5-10%/ciclohexano para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 56 mg (53%).

LCMS (Método 4): Tr 2,22 min, m/z 323 $[MH^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 2,21 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 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-i): $R^a = R^b = Ph$, R^c , $R^d = Me$, $R^e = 3\text{-Fenoxipropilo}$, $R^f = Me$

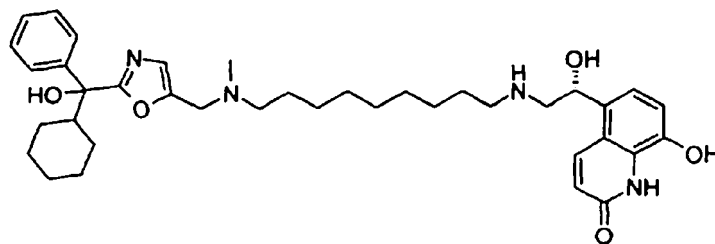
El compuesto del título se preparó a partir de Ejemplo 75 de acuerdo con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

Rendimiento: 40 mg (45%).

LCMS (Método 5): Tr 7,46 min, 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), 6,96 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 8H), 7,47 (m, 4H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo 77



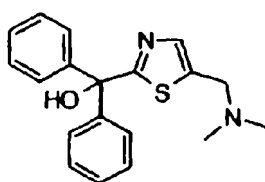
5-[(R)-2-(9-([2-(Ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-metilamino)-nonilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

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) en una atmósfera de nitrógeno se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (48 μ l, 0,30 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, la mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar una goma de color verde/pardo. Ésta se purificó por HPLC preparativa (sistema 1, 25% de B + 1,7% de B/min). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se recogió en MeOH/DCM, se pasó sobre un cartucho SCX-2 y se liberó usando una solución 2 M de amoníaco en MeOH. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

Rendimiento: 21 mg, 33%.

LC-MS (Método 2): Tr 2,22 min, m/z 645 $[MH^+]$.

Ejemplo 78



ES 2 352 755 T3

(5-Dimetilaminometiltiazol-2-il)difenilmetanol. (XXVIII): $R^a = Ph$, $R^b = Ph$, $R^c = Me$, $R^d = Me$

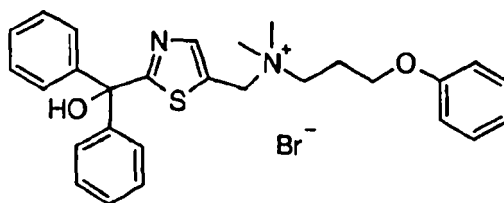
Se añadió DCE (3 ml) a una mezcla de AIBN (5,84 mg, 0,036 mmol), N-bromosuccinimida (0,070 g, 0,391 mmol) y el Intermedio 30 (0,1 g, 0,355 mmol). La suspensión se puso en un baño de aceite precalentado a 90°C. Después de 40 min, se determinó que la reacción se había completado de acuerdo con el análisis por LC-MS. La solución se vertió en una mezcla de éter dietílico e hidrogenocarbonato sódico sat. y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se disolvió en THF (2 ml), se enfrió a -10°C en una atmósfera de nitrógeno y se trató con una solución 2 M de dimetilamina en THF (0,178 ml, 0,355 mmol). Después de calentar a TA, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO_2 , 8 g) eluyendo con EtOAc al 50% en iso-hexano para dar el material deseado.

Rendimiento = 0,06 g (51%).

LC-MS (Método 6): Tr 2,84 min, m/z 325 $[MH]^+$.

1H RMN, 400 MHz, $DMSO-d_6$: 7,5 (1H, s), 7,4 (4H, m), 7,3-7,2 (7H, m), 3,6 (2H, s) y 2,1 (6H, s).

Ejemplo 79



Bromuro de [2-(hidroxidifenilmetil)tiazol-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

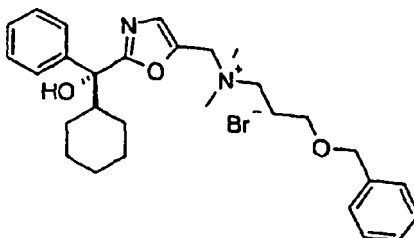
Se añadió bromuro de fenoxipropilo (0,438 g, 2,034 mmol) a una solución del intermedio 3 (0,055 g, 0,170 mmol) en $CHCl_3$ (1 ml) y MeCN (1 ml). La solución se calentó a 55°C durante 20 h, después de lo cual el análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) indicó que la reacción casi se había completado. Los disolventes se evaporaron y el residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO_2 , 8g) eluyendo con MeOH de 5 a 15% en DCM para dar el material deseado en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento = 0,061 g (66,7%).

LC-MS (Método 1): Tr 2,39 min, m/z 459 $[M-Br]^+$.

1H RMN, 400 MHz, $DMSO-d_6$: 8,0 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,4 (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



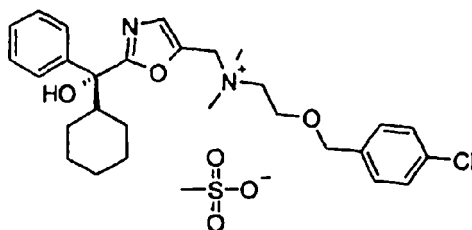
Bromuro de (3-benciloxi-propil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c$ -Hexilo, R^c , $R^d = CH_3$, $R^e = 3$ -Benciloxi-propilo

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

LC-MS (Método 5): Tr 7,26 min, m/z 463 $[M]^+$.

1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 0,90-1,29 (m, 6H), 1,50-1,74 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 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, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,28-7,39 (m, 7H), 7,46 (d, 2H), 7,52 (s, 1H).

Ejemplo 81



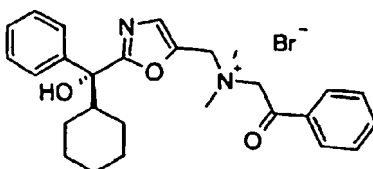
Metanosulfonato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 2\text{-(4-Cloro-benciloxi)-etilo}$

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

LC-MS (Método 1): Tr 8,73 min, m/z 483 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,02-1,49 (7H, m), 1,56-1,79 (3H, m), 2,21-2,34 (1H, m), 2,67 (3H, s), 3,14 (6H, s), 3,64 (2H, s a), 3,88 (2H, s a), 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



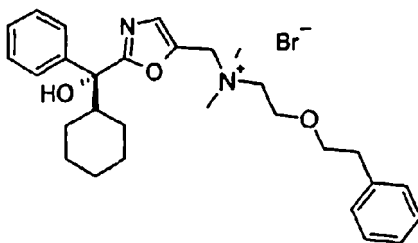
Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-oxo-2-fenil-etil)-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 2\text{-Oxo-2-fenil-etilo}$

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

LC-MS (Método 2): Tr 2,53 y 2,60 min, m/z 433 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,02-1,87 (10H, m), 2,17-2,32 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,89 (1H, s a), 5,28 (1H, d), 5,47 (1H, d), 5,76 (2H, s), 7,17-7,33 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,45-7,54 (4H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 8,05-8,11 (2H, m).

Ejemplo 83



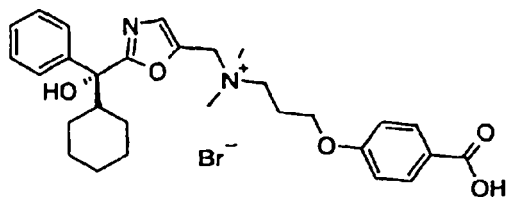
Bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenetiloxi-etil)-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 2\text{-Fenetiloxi-etilo}$

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

LC-MS (Método 1): Tr 8,51 min, m/z 463 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,07-1,40 (m, 7H), 1,60-1,80 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,72-3,87 (m, 6H), 4,17 (s, 1H), 4,91 (dd, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,57 (d, 2H).

Ejemplo 84



Bromuro de [3-(4-carboxi-fenoxi)-propil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 3\text{-(4-Carboxi-fenoxi)-propilo}$

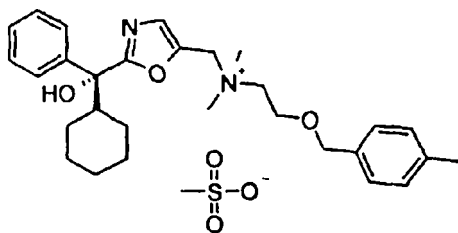
Se añadió NaOH 1 M (0,209 ml) a una solución de bromuro de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio (Ejemplo 53) (41 mg, 0,069 mmol) en H_2O (3 ml) y MeOH (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se añadió HCl 1 M (2 ml). La solución se liofilizó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 20% en DCM para dar el compuesto del título que se supuso que era la sal bromuro.

Rendimiento: 40 mg (100%).

LC-MS (Método 1): Tr 7,35 min, m/z 493 $[M^+]$.

1H RMN (CD_3OD): 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



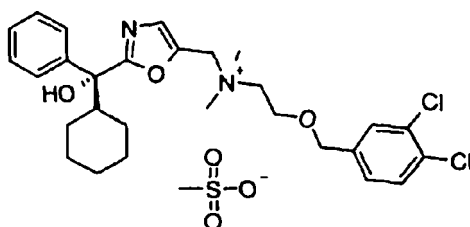
Metanosulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-[2-(4-metil-benciloxi)-etil]-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 2\text{-(4-Metil-benciloxi)-etilo}$

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

LC-MS (Método 1): Tr 8,67 min, m/z 463 $[M^+]$.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,03-2,07 (10H, m), 2,22-2,43 (4H, m), 2,69 (3H, s), 3,14 (6H, s), 3,64 (2H, s a), 3,86 (2H, s a), 4,48 (2H, s), 4,60 (1H, s a), 4,82-5,02 (2H, m), 7,04-7,37 (7H, m), 7,42 (1H, s), 7,55 (2H, d).

Ejemplo 86



Metanosulfonato de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-[2-(3,4-dicloro-benciloxi)-etil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = Ph$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = CH_3$, $R^e = 2\text{-(3,4-Dicloro-benciloxi)-etilo}$

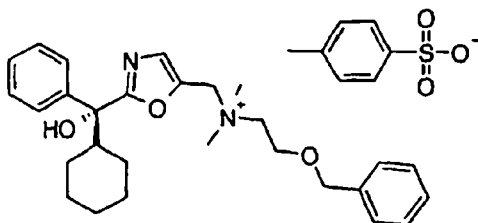
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método usado para preparar el Ejemplo 8.

LC-MS (Método 1): Tr 9,09 min, m/z 517 $[M^+]$.

ES 2 352 755 T3

RMN de ^1H (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 (1H, 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



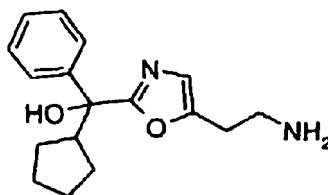
Tolueno-4-sulfonato de (2-benciloxi-etil)-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5 ilmetil]-dimetil-amonio. (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = c\text{-Hexilo}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 2\text{-Benciloxi-etilo}$

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método usado para preparar el Ejemplo 8 usando 2-(benciloxi-etil)-p-toluenosulfonato.

LC-MS (Método 2): Tr 2,60 m/z 449 $[\text{M}^+]$.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,02-1,76 (10H, m), 2,22-2,37 (4H, m), 3,19 (6H, s), 3,69 (2H, s a), 3,86 (2H, s a), 4,25 (1H, s a), 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).

Ejemplo 88



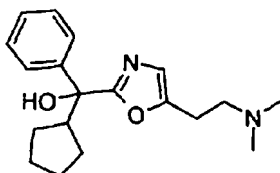
[5-(2-Amino-etil)-oxazol-2-il]-ciclopentil-fenil-metanol. (I-c): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = c\text{-Pentilo}$

Se preparó de acuerdo con el método usado para preparar el Ejemplo 70.

LC-MS (Método 2): Tr 2,03 min, m/z 287 $[\text{MH}^+]$.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28-1,71 (m, 11H), 2,78 (t, 2H), 2,97 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H).

Ejemplo 89



Ciclopentil-[5-(2-dimetilamino-etil)-oxazol-2-il]-fenil-metanol. (I-c): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = c\text{-Pentilo}$, $R^c = R^d = \text{CH}_3$

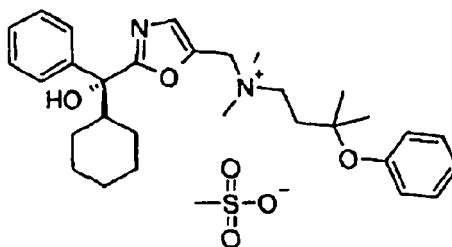
Se preparó de acuerdo con el método usado para preparar el Ejemplo 64.

LC-MS (Método 2): Tr 2,05 min, m/z 315 $[\text{MH}^+]$.

ES 2 352 755 T3

^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, 1H), 3,68 (s a, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,62 (d, 2H).

5 Ejemplo 90



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

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

Rendimiento: 5 mg (6%).

25 LC-MS (Método 4): Tr 2,85 min, m/z 477 [M^+].

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,70-2,00 (16H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 2,16-2,30 (1H, 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 biológicos

35 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 mediante los siguientes ensayos de unión:

Ensayos de Unión de Radioligando a Receptor Muscarínico

40 Se usaron estudios de unión de radioligando utilizando [^3H]-N-metil escopolamina ([^3H]-NMS) y membranas celulares disponibles en el mercado que expresaban los receptores muscarínicos humanos (M2 y M3) para evaluar la afinidad de antagonistas muscarínicos por receptores M2 y M3. Se incubaron membranas en tampón TRIS en placas de 96 pocillos con [^3H]-NMS y antagonista de M3 a diversas concentraciones durante 3 horas. Después se recogieron las membranas y el radioligando unido por filtración y se dejaron secar durante una noche. Después se añadió líquido de centelleo y el radioligando unido se contó usando un contador de centelleo Canberra Packard Topcount.

Se midió la semivida de los antagonistas en cada receptor muscarínico 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 de este tiempo, se añadió [^3H]-QNB a una concentración 25 veces mayor que su K_d para el receptor que se estaba estudiando y la incubación se continuó durante diversos periodos de tiempo desde 15 minutos hasta 180 minutos. Después se recogieron las membranas y el radioligando unido por filtración y se dejaron secar durante una noche. Después se añadió líquido de centelleo y el radioligando unido se contó usando un contador de centelleo Canberra Packard Topcount.

55 La proporción en la que se detecta la unión de [^3H]-QNB a los receptores muscarínicos está relacionada con la proporción en la que el antagonista se disocia del receptor, es decir, con la semivida de los antagonistas en los receptores.

ES 2 352 755 T3

Los siguientes compuestos se ensayaron en el ensayo de unión a receptores:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Ki de unión 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
24	NT
25	NT
26	+
27	NT
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+++

ES 2 352 755 T3

	Ejemplo	Ki de unión a M3
5	33	+++
	34	+++
10	35	++
	36	+++
	37	+++
15	38	++
	39	+
20	40	+++
	41	+
	42	++
25	43	+++
	44	+++
	45	+++
30	46	+++
	47	++
35	48	+++
	49	+++
	50	+
40	51	++
	52	++
	53	++
45	54	++
	55	+++
50	56	+++
	57	+++
	58	++
55	59	++
	60	+
60	61	+++
	62	+++
	63	NT
65	64	NT

ES 2 352 755 T3

	Ejemplo	Ki de unión a M3
5	65	+++
	66	++
10	67	+++
	68	++
	69	+++
15	70	NT
	71	++
	72	+++
20	73	+
	74	+
25	75	NT
	76	+
	77	+
30	78	NT
	79	+++
35	80	+++
	81	+++
	82	NT
40	83	NT
	84	NT
	85	NT
45	86	NT
	87	NT
50	88	NT
	89	NT
55	90	NT

Los compuestos con una Ki de unión a M3 < 1 nM se indican “+++”; los que tienen una Ki entre 1 y 10 nM como “++” y los que tienen un valor mayor de 10 nM como “+”. Todos los compuestos ensayados tenían valores de Ki < 5 μ M. Los compuestos marcados como “NT” no se ensayaron en este ensayo.

Ensayos de Unión de Radioligando a Receptores β -Adrenérgicos

Se usaron estudios de unión de radioligando que utilizan [125 I]-Yodocianopindolol y membranas celulares disponibles en el mercado que expresaban el receptor β_2 adrenérgico humano para evaluar la afinidad de antagonistas por el receptor β_2 -adrenérgico. Se incubaron membranas y perlas SPA con [125 I]-Yodocianopindolol y antagonista de β_2 a

diversas concentraciones durante 3 horas a temperatura ambiente en tampón TRIS. El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos que se leyeron usando el contador Wallac Microbeta. El Ejemplo 77 presentó un valor de K_i de < 100 nM en este ensayo.

5 *Análisis de Inhibición de la Activación del receptor M3 por Movilización de Calcio*

Se sembraron células CHO que expresaban el receptor M3 humano y se incubaron durante una noche en placas de 96 pocillos recubiertas de colágeno (paredes negras, fondo transparente) a una densidad de 50000/75 μ l de medio en suero al 3%. Al día siguiente, se preparó un colorante sensible a calcio (Molecular Devices, N° Cat R8041) en tampón HBSS con la adición de probenecid 5 mM (pH 7,4). Se añadió un volumen igual de la solución de colorante (75 μ l) a las células y se incubó durante 45 minutos seguido de la adición de 50 μ l de antagonistas no muscarínicos o vehículo. Después de 15 minutos más, la placa se leyó en un FLEXstation™ (excitación 488 nm, emisión 525 nm) durante 15 segundos para determinar la fluorescencia basal. Después se añadió el agonista muscarínico Carbachol a una concentración CE_{80} y la fluorescencia se midió durante 60 segundos más. La señal se calculó restando la respuesta máxima de la media de la fluorescencia basal en pocillos de control en ausencia de antagonista. Después se calculó el porcentaje de respuesta máxima en presencia de antagonista para generar curvas de CI_{50} .

20 *Evaluación de potencia y duración de la acción en Tráquea Aislada de Cobaya*

Los experimentos se realizaron a 37°C en solución de Krebs-Henseleit modificada (NaCl 114 mM, $NaHCO_3$ 15 mM, $MgSO_4$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,3 mM, KCl 4,7 mM, glucosa 11,5 mM y KH_2PO_4 1,2 mM, pH 7,4) gasificada con 95% de O_2 /5% de CO_2 . Se añadió indometacina a una concentración final de 3 μ M.

Se retiraron las tráqueas de cobayas Dunkin Hartley macho adultas y se liberaron por disección del tejido adherente antes de cortarse longitudinalmente en una línea opuesta al músculo. Se cortaron tiras individuales con una anchura de 2-3 anillos de cartílago y se suspendieron usando hilo de algodón en 10 ml de baños de órganos con camisa calefactora de agua y se unieron a un transductor de fuerza asegurándose de que el tejido esté localizado entre dos electrodos de platino. Se registraron respuestas a través de un sistema de adquisición de datos MP100W/Acknowledge conectado a un PC. Los tejidos se equilibraron durante una hora con un tono de reposo de 1 g y después se sometieron a una estimulación de campo eléctrico a una frecuencia de 80 Hz con una amplitud de pulso de 0,1 ms, un pulso unipolar, desencadenado cada 2 minutos. Se generó una curva de "voltaje-respuesta" para cada tejido y después se aplicó un voltaje submáximo a cada pieza de tejido de acuerdo con su propia respuesta al voltaje. Los tejidos se lavaron con solución de Krebs y se dejaron estabilizar bajo estimulación antes de la adición de compuesto de ensayo. Se obtuvieron curvas de concentración-respuesta por una adición acumulativa de compuesto de ensayo en incrementos semilogarítmicos. Una vez que la respuesta a cada adición alcanzó un nivel estacionario, se realizó la siguiente adición. Se calcula el porcentaje de inhibición de contracción estimulada por EFS para cada concentración de cada compuesto añadido y se construyen curvas de dosis-respuesta usando el software Graphpad Prism y se calcula el valor de CE_{50} para cada compuesto.

Los estudios de tiempo de inicio y duración de la acción se realizaron añadiendo la concentración de CE_{50} determinada previamente de compuesto a tejidos contraídos EFS y se dejó que la respuesta llegue a un nivel constante. Se determinó que el tiempo transcurrido para alcanzar 50% de esta respuesta era el tiempo de inicio. Después, los tejidos se lavaron para retirar el compuesto añadiendo al baño de tejido una cantidad abundante de solución de Krebs y se midió el tiempo transcurrido hasta que la contracción en respuesta a EFS volvió a 50% de la respuesta en presencia de compuesto. Esto se denomina duración de la acción.

50 *Broncoconstricción Inducida por Metacolina in vivo*

Se identificaron individualmente cobayas macho (Dunkin Hartley), que pesaban 500-600 g, encerrados en grupos de 5. Se dejó que los animales se aclimataran a su medio local durante al menos 5 días. A lo largo de este tiempo y el periodo de estudio, se permitió que los animales tuvieran acceso al agua y al alimento *ad libitum*.

Se anestesiaron cobayas con el anestésico inhalado Halotano (5%). Se administró por vía intranasal el compuesto de ensayo o vehículo (0,25-0,50 ml/kg). Los animales se pusieron sobre una almohadilla caliente y se dejaron recuperar antes de devolverse a sus jaulas.

Hasta 72 horas después de la dosificación, las cobayas se anestesiaron finalmente con Uretano (250 μ g/ml, 2 ml/kg). En el momento de la anestesia quirúrgica, la vena yugular se canuló con una cánula i.v. portex rellena con solución salina tamponada con fosfato heparinizada (hPBS) (10U/ ml) para la administración i.v. de metacolina. La tráquea se expuso y se canuló con una cánula portex rígida y el esófago se canuló a través de la boca con un tubo de alimentación de bebés portex flexible.

El animal con respiración espontánea después se conectó a un sistema de medición pulmonar (EMMS, Hants, UK) que consistía en un neumotacógrafo de flujo y un transductor de presión. La cánula traqueal se unió a un neumotacógrafo y la cánula esofágica se unió a un transductor de presión.

ES 2 352 755 T3

La cánula esofágica se colocó para dar una resistencia basal de entre 0,1 y 0,2 cmH₂O/ml/s. Se registró una medida basal a los 2 minutos antes de la administración i.v. de metacolina (hasta 30 µg/kg, 0,5 ml/kg). Se tomó un registro de 2 minutos de la constricción inducida a partir del punto de administración i.v.

El software calculó una resistencia máxima y un área de resistencia bajo la curva (AUC) durante cada periodo de registro de 2 minutos, que se usaron para analizar los efectos broncoprotectores de los compuestos de ensayo. Los resultados obtenidos en este ensayo para el compuesto del Ejemplo 32 (0,1, 0,3 y 1 µg/kg i.n.) 4 horas antes de la broncoconstricción inducida por MCh (10 µg/kg i.v.), y el compuesto comparador tiotropio, se muestran en la Figura 1.

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

Se aclimataron cobayas (450-550 g) suministrados por Harlan UK o David Hall, Staffs UK a las instalaciones locales durante un mínimo de tres días antes del uso. Las cobayas se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se pesaron. Cada animal se anestesió ligeramente (Halotano al 4%) y recibió compuesto o vehículo por vía intranasal (0,5 ml/kg) hasta 24 horas antes de la exposición a pilocarpina. En el momento de ensayo, las cobayas se anestesiaron finalmente con uretano (solución al 25% en H₂O, 1,5 g/kg). Una vez que se desarrolló suficiente anestesia (ausencia de reflejo a un pinchazo en la pata), a cada animal se le puso una capa absorbente en la boca durante 5 minutos para secar la saliva residual, se retiró esta capa y se reemplazó por una nueva capa pesada previamente durante 5 minutos para establecer una lectura de la producción basal de saliva. Al final de este periodo de 5 minutos se retiró la capa y se pesó. Se insertó una nueva capa pesada previamente en la boca antes de que cada animal recibiera s.c. pilocarpina administrada debajo de la piel en la parte dorsal del cuello (0,6 mg/kg a 2 ml/kg). La capa se retiró, se pesó y se reemplazó con una nueva capa pesada previamente cada 5 minutos hasta un total de 15 minutos.

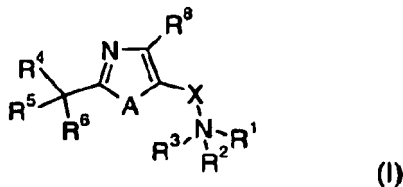
La producción de saliva se calculó restando el peso determinado previamente de la capa de cada capa pesada después de un periodo de 5 minutos y estos números se sumaron para producir una acumulación de saliva durante 15 minutos. Pudo analizarse cada periodo de 5 minutos además del periodo de registro entero de 15 minutos. Se supuso que la producción basal de saliva era constante y se multiplicó por tres para producir una lectura de la producción de saliva basal durante 15 minutos.

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

$$(1 - (\text{Ensayo-basal})/(\text{Veh-basal})) * 100.$$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

- (i) R^1 es alquilo C_1-C_6 o hidrógeno; y R^2 es hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ o $-Z-C(O)-R^7$; y R^3 es un solo par, o alquilo C_1-C_6 ; o
- (ii) R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo, y R^2 es un solo par 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 que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo, estando dicho anillo sustituido con 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 solo par, o alquilo C_1-C_5 ;

combinaciones de R^4 y R^5 son aquellas en las que (i) cada uno de R^4 y R^5 es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo; (ii) cada uno de R^4 y R^5 es fenilo; (iii) uno de R^4 y R^5 es fenilo y el otro es cicloalquilo; y (iv) uno de R^4 y R^5 es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo y el otro es cicloalquilo;

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

A es un átomo de oxígeno o de azufre;

X es un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno;

R^7 es un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo, aril-cicloalquilo condensado, aril-heterocicloalquilo condensado, heteroarilo, aril(alquilo C_1-C_6)-, heteroaril(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 alquileno C_1-C_{16} , alquenileno C_2-C_{16} o alquinileno C_2-C_{16} ;

Y es un enlace o un átomo de oxígeno;

R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , arilo, aril-heterocicloalquilo condensado, aril-cicloalquilo condensado, heteroarilo, aril(alquilo C_1-C_6 - o heteroaril(alquilo C_1-C_6)-; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional;

donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo condensado, heterocicloalquilo y aril-heterocicloalquilo condensado puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre acilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, $-NH_2$, aminoacilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilalquilo, ciano, dialquilamino, halo, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, $-OH$, $-CHO$, $-COOH$, $-NO_2$, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo), heterocicloalquilo, aminoacilo, aminosulfonilo, acilamino, sulfonilamino, heteroarilalquilo, amina cíclica, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

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 solo par o alquilo C_1-C_6 , o

ES 2 352 755 T3

R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo de heterocicloalquilo, o R¹ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo de heterocicloalquilo;

combinaciones de R⁴ y R⁵ son aquellas en las que (i) cada uno de R⁴ y R⁵ es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo; (ii) cada uno de R⁴ y R⁵ es fenilo; (iii) uno de R⁴ y R⁵ es fenilo y el otro es cicloalquilo; y (iv) uno de R⁴ y R⁵ es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo y el otro es cicloalquilo;

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

A es un átomo de oxígeno o de azufre;

X es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

Z es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos;

Y es un enlace o un átomo de oxígeno;

R⁷ es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, donde el arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que 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-C(O)O-R⁷; o -Z-C(Q)-R⁷; y R³ es un solo par, o alquilo C₁-C₆ en cuyo caso el átomo de nitrógeno al que está unido es un nitrógeno cuaternario y tiene una carga positiva.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R³ es metilo, de manera que el átomo de nitrógeno al que está unido es un nitrógeno cuaternario y tiene una carga positiva.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R¹ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, en el que los heteroátomos son nitrógeno; y R² es un solo par o alquilo C₁-C₆, o un grupo -R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-R⁷ o -Z-C(O)-R⁷.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R¹ y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidino, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino o pirrolidino.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en el que el átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R³, o R¹ y R², es un nitrógeno cuaternario y tiene una carga positiva.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, en cualquier grupo -R⁷, -Y-R⁷, -Z-Y-R⁷, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-C(O)O-A⁷ o -Z-C(O)-R⁷:

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

Y es un enlace o -O-;

R⁷ es metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o terc-butilo; o

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

piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; o

arilalquilo en el que la parte arilo es fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, dihidrobenzofuranilo, o naftilo, y la parte -(alquil C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-; o

heteroarilalquilo en el que la parte heteroarilo es piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo, y la parte -(alquil C₁-C₆)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-; o

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

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6 ; o cualquiera de los grupos arilo opcionalmente sustituido, aril-heterocicloalquilo condensado, heteroarilo o aril(alquil C_1-C_8)- definidos específicamente para R^7 en esta reivindicación; o

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional;

y cuando R^1 es un grupo heteroarilo, cicloalquilo, aril-cicloalquilo condensado, heterocicloalquilo o aril-heterocicloalquilo condensado, éste puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se ha definido en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^1 es metilo o etilo, R^2 es $-Z-NR^9R^{10}$ o $-Z-Y-R^7$, Y es un enlace o $-O-$, y $-Z-$ es un radical alquileno lineal o ramificado que une el nitrógeno y $-NR^9R^{10}$ o $-YR^7$ con una cadena de hasta 16 átomos de carbono, y R^3 es metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R^7 es fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo, donde el fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se ha definido en la reivindicación 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 en el que R^9 y R^{10} son como se han definido en la reivindicación 8.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, 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 alquileno lineal o ramificado que une el nitrógeno y $-NR^9R^{10}$ o $-YR^7$ con una cadena de hasta 16 átomos de carbono, y R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos en el anillo, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R^1 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidino, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13 en el que R^7 es un grupo lipófilo cíclico tal como fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo, donde el grupo fenilo, bencilo, dihidrobenzofurilo o feniletilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se ha definido en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en el que R^9 y R^{10} son como se han definido en la reivindicación 8.

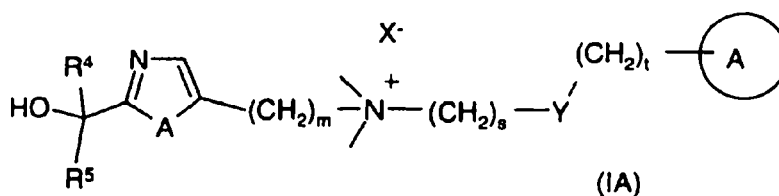
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que (i) cada uno de R^4 y R^5 es tienilo; o (ii) cada uno de R^4 y R^5 es fenilo; o (iii) uno de R^4 y R^5 es fenilo y el otro es ciclopentilo o ciclohexilo; o (iv) uno de R^4 y R^5 es tienilo, y el otro es ciclopentilo o ciclohexilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en el que R^6 es $-OH$.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^8 es hidrógeno.

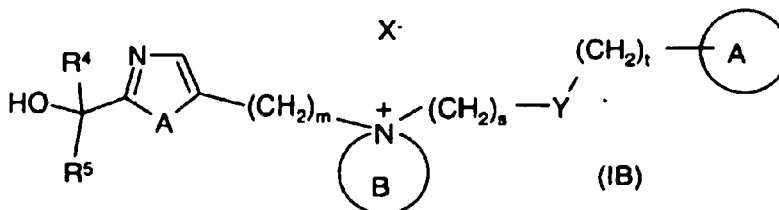
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que X es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IA)



en la que A es $-O-$ o $-S-$; m es 1 ó 2; el anillo A es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el anillo, o un sistema de anillo de fenil-heterocicloalquilo condensado en el que el anillo de 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 condición de que s+t no sea mayor que 16; Y es un enlace o $-O-$, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IB)



en la que A es -O- o -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 sustituido, o un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el anillo, o un sistema de anillo de fenil-heterocicloalquilo condensado en el que el anillo de heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el 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 condición de que s+t no sea mayor que 16; Y es un enlace o -O-, y X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21 en el que el anillo A es (i) fenilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre alcoxi C₁-C₃, halo, alquilo C₁-C₃, aminoacilo C₁-C₃ y aminoalquilo C₁-C₃, o (ii) un sistema de anillo de fenil-heterocicloalquilo condensado en el que el anillo de heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 átomos en el anillo.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 en el que 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, o 7.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21 en el que t es 0, s es 3 e Y es -O-.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21 en el que Y es un enlace y s+t es 2, 3 ó 4.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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 [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

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

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

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

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

ES 2 352 755 T3

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

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

5 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

10 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-fenoxipropil)-amonio

15 Sales de {2-[2-(ciclohexil-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

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

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

25 27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-propil]-dimetil-amonio.

30 29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

35 30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-(2-fenetiloxi-etil)-amonio.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de [2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenilmetil)-oxazol-5-ilmetil]-[2-(3,4-dicloro-benciloxi)-etil]-dimetil-amonio.

40 32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, modificado por reemplazo del grupo R² por un grupo -L-B en el que L es un radical enlazador y B es un resto que tiene actividad agonista del adrenorreceptor β_2 .

45 33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en terapia.

34. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 en una forma adecuada para la inhalación.

36. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde dicha enfermedad o afección es un trastorno del tracto respiratorio.

55 37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que la enfermedad o afección es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar o rinitis alérgica.

60 38. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, donde dicha enfermedad o afección es síndrome de colon irritable, colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales, convulsiones gastrointestinales o hiperanacinesia, diverticulitis, dolor acompañado de espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal; trastornos del tracto urinario acompañados de trastornos de micción incluyendo poliaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga psicósomática, incontinencia asociada con espasmos de la vejiga o cistitis crónica, urgencia urinaria o poliaquiuria; cinetosis; y trastornos cardiovasculares tales como bradicardia sinusal inducida por el nervio vago.

ES 2 352 755 T3

39. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 y uno o más agentes antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestionantes o antitusivos, en la que dicho compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 y dichos agentes de combinación pueden existir en las mismas composiciones farmacéuticas o en composiciones farmacéuticas diferentes y pueden administrarse por separado o simultáneamente.

40. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 39, comprendiendo dicha combinación un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 y un agonista del adrenoceptor β_2 .

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

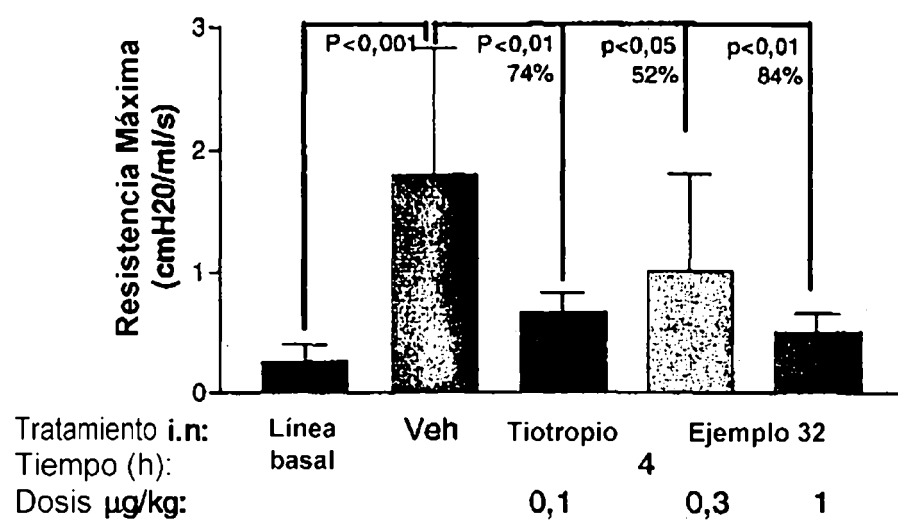


FIG 1.