



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No** **05-40027**

54 **TITULO** "4 AMINO-1-(PIRIDILMETIL) PIPERIDINA
SUSTITUIDAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D401/00 AG/IC31/4545
AGIP13/10

71 **SOLICITANTE** THE RAVENLE, INC

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO** ALICIA GLOREDA RICAURTE
TP 53 215

22 **BOGOTA, D C,** 27 ABRIL 2005



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85848827 88888888

Folios: 287

Fecha (AMD): 2005-04-27 16:18:58

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-05-05

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THERAVANCE, INC.

Dirección: 901 Gateway Boulevard, South
San Francisco, California 94080, Estados
Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: South San
Francisco, Estado de California, Estados
Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: MAMMEN, Mathai; WILSON, Richard; CHEN, Yan; DUNHAM, Sarah;
HUGHES, Adam; HUSFELD, Craig; Ji, Yu-Hua; Li, Li; MISCHKI, Trevor y
STERGIADES, Ioanna.Dirección: 5 Barcelona Circle Redwood Shores, CA 94065; 5227 Coach Drive El
Sobrante, CA 94803; 1421 Bellevue Avenue #201 Burlingame, CA 94010; 10
Hawksburn Road South Yarra 3141 Victoria Australia; 1221 Judson Street
Belmont, CA 94002; 3811 Farm Hill Boulevard Redwood City, CA 94061; 700
Freeport Lane Redwood City, CA 94085; 808 Trenton Drive Sunnyvale, CA
94087; 1353 Ambridge Way Ottawa, Ontario K2C 3T3 Canada y 1515 Sutter
Street, Apt. 325 San Francisco, CA 94109.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, Australia y Canada.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/034444

Fecha: 29/10/03

Publicación Internacional No. WO 2004/041806 A2

Fecha: 21/05/04

⑥

Título (54) "4-AMINO-1-(PIRIDILMETIL)PIPERIDINA SUSTITUIDAS Y COMPUESTOS
RELACIONADOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/00

A61K31/4545/A61P13/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

30/10/02

11/07/03 ?

(31) Número de Solicitud

60/422,229

60/486,483

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 27.805

ver folio 292

Fecha: 15-04-05

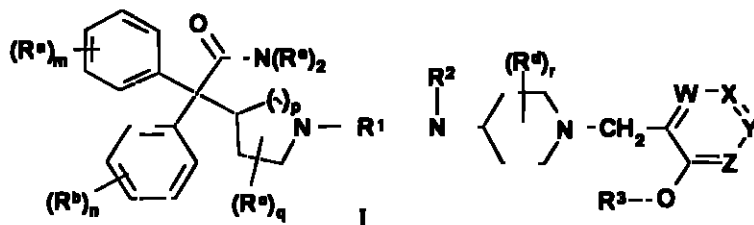
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificaciones de Cambio de Nombre de los Inventores con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05040027 00000000 Folios: 287
Fecha (AMD): 2005-04-27 16:18:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 27,605
FECHA : ABRIL 15 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721127	15/04/2005	9,692,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, THERAVANCE, INC., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en 901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

The undersigned, THERAVANCE, INC., a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

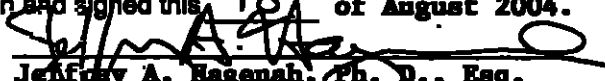
domiciled at 901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

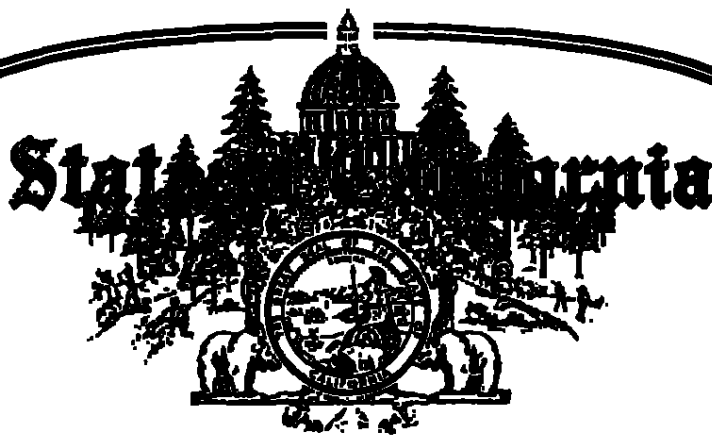
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 18th of August 2004.

By: 
Jeffrey A. Eagenah, Ph. D., Esq.
Assistant Secretary
THERAVANCE, INC.

(see attached
Notarial certificate)

28 SET 2004



SECRETARY OF STATE

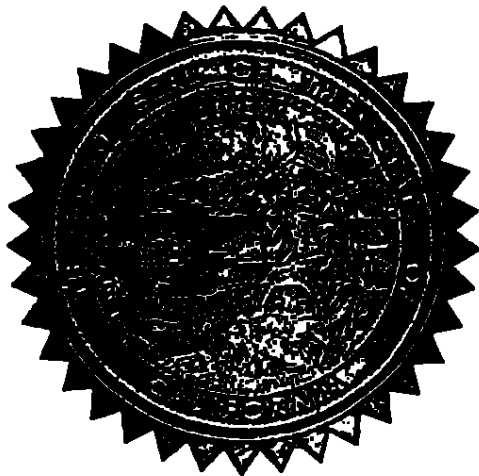
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Barbara Bryant
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Barbara Bryant, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

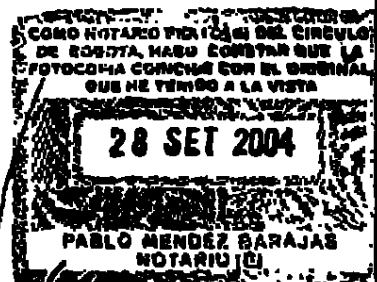
5. At Sacramento, California
6. the 14th day of September 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 208532
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY *Sandra L. Shell*



CALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

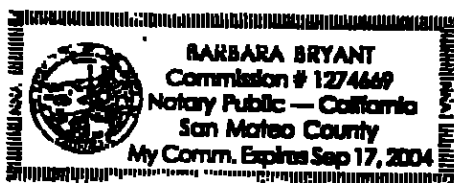
County of San Mateo } ss.

On August 18, 2004, before me, Barbara Bryant, Notary Public

personally appeared Jeffrey A. Hagenah

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Bryant
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document: Power of Attorney - Colombia

Title or Type of Document: _____

Document Date: N/A Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: N/A

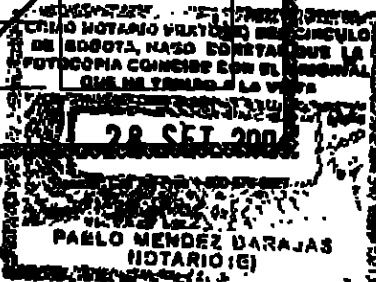
Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Jeffrey A. Hagenah

- ☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Assistant Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: Theravance, Inc.

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

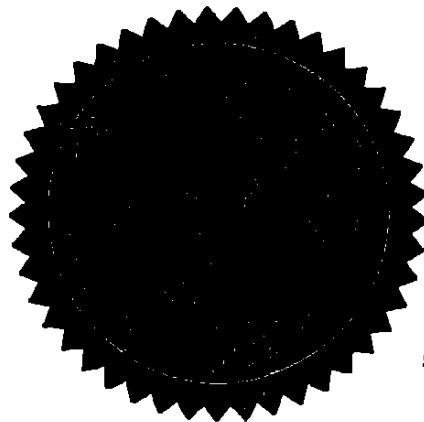
5. at Dover, Delaware

6. the seventeenth day of August, A.D. 2004

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0233694

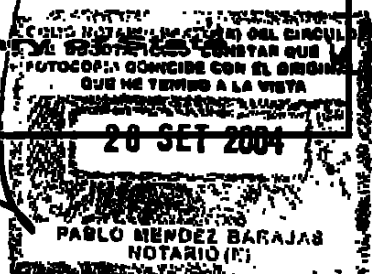
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

8

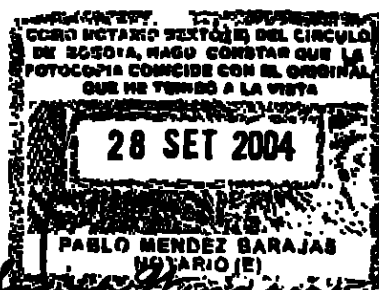
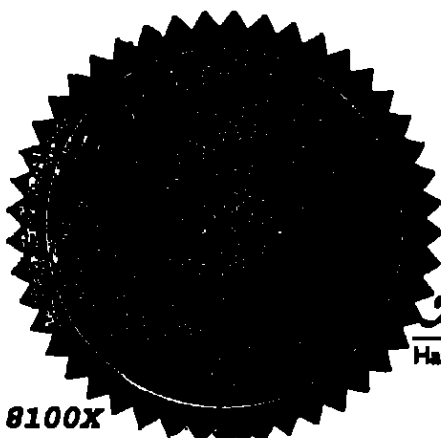
PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED ARE TRUE AND CORRECT COPIES OF ALL DOCUMENTS FILED FROM AND INCLUDING THE RESTATED CERTIFICATE OF "THERAVANCE, INC." AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE.

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

RESTATED CERTIFICATE, FILED THE ELEVENTH DAY OF MAY, A.D.
2004, AT 12:25 O'CLOCK P.M.



Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2684234 8100X

AUTHENTICATION: 3300572

040602122

DATE: 08-17-04

2

**RESTATEd CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
THERAVANCE, INC.**

(Pursuant to Sections 242 and 245 of the
General Corporation Law of the State of Delaware)

Theravance, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the provisions of the General Corporation Law of the State of Delaware (the "General Corporation Law").

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That the name of this corporation is Theravance, Inc. and that this corporation was originally incorporated pursuant to the General Corporation Law on November 19, 1996 under the name Advanced Medicine, Inc.

SECOND: That the Board of Directors duly adopted resolutions proposing to further amend and restate the Restated Certificate of Incorporation of this corporation, declaring said amendment and restatement to be advisable and in the best interests of this corporation and its stockholders, and authorizing the appropriate officers of this corporation to solicit the consent of the stockholders therefor, which resolution setting forth the proposed amendment and restatement is as follows:

RESOLVED, that the Restated Certificate of Incorporation of this corporation be further amended and restated in its entirety as follows:

ARTICLE I

The name of this corporation is Theravance, Inc.

ARTICLE II

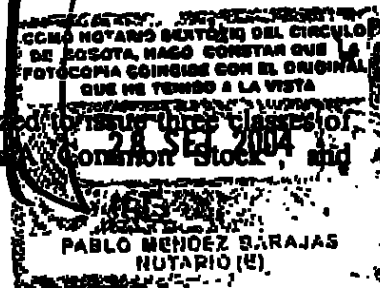
The address of the registered office of this corporation in the State of Delaware is 15 East North Street, in the City of Dover, County of Kent. The name of its registered agent at such address is Incorporating Services, Ltd.

ARTICLE III

The nature of the business or purposes to be conducted or promoted is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

ARTICLE IV

A. Classes of Stock. This corporation is authorized to issue three classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock," "Class A Common Stock," and



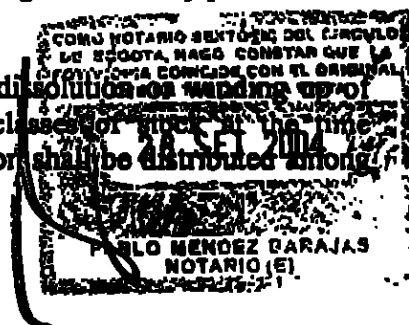
"Preferred Stock." The total number of shares that this corporation is authorized to issue is 193,900,000 shares. 175,000,000 shares shall be Common Stock, 13,900,000 shares shall be Class A Common Stock, and 5,000,000 shares shall be Preferred Stock, each with a par value of \$0.01 per share.

B. Rights, Preferences and Restrictions of Preferred Stock. The Preferred Stock authorized by this Restated Certificate of Incorporation may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, in the resolution or resolutions adopted by the Board of Directors providing for the issue of any wholly unissued series of Preferred Stock, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them, and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

C. Common Stock and Class A Common Stock. The rights, preferences, privileges and restrictions granted to and imposed on the Common Stock and Class A Common Stock are as set forth below in this Section C of this Article IV(C).

1. Dividend Rights. Subject to the prior rights of holders of all classes of stock at the time outstanding having prior rights as to dividends, if any, the holders of the Common Stock and Class A Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of any assets of this corporation legally available therefor, such dividends as may be declared from time to time by the Board of Directors and shall share equally on a per share basis in all such dividends and other distributions. In the case of dividends or other distributions payable in stock of the corporation including distributions pursuant to stock splits or divisions of the stock of the corporation which occur after the initial issuance of Class A Common Stock, only shares of Common Stock shall be paid or distributed with respect to Common Stock and only shares of Class A Common Stock shall be paid or distributed with respect to Class A Common Stock. In the case of any combination or reclassification of the Common Stock or the Class A Common Stock, the shares of the Common Stock or the Class A Common Stock, as the case may be, shall also be combined or reclassified so that the number of shares of Common Stock outstanding immediately following such combination or reclassification shall bear the same relationship to the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such combination or reclassification as the number of shares of Class A Common Stock outstanding immediately following such combination or reclassification bears to the number of shares of Class A Common Stock outstanding immediately prior to such combination or reclassification.

2. Liquidation Rights. Upon the liquidation, dissolution or winding up of this corporation, subject to the prior rights of holders of all classes of stock at the time outstanding having prior rights, if any, the assets of this corporation shall be distributed among



11

the holders of Common Stock and Class A Common Stock pro rata based on the number of shares of Common Stock and Class A Common Stock held by each.

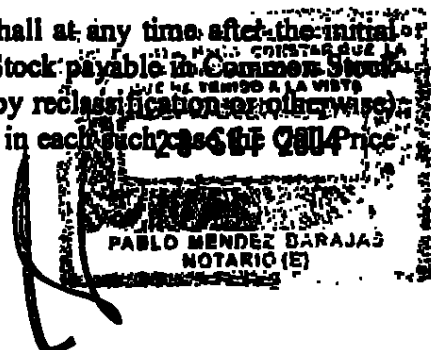
3. Voting Rights. Except as set forth in Section C.10 of this Article IV, the Common Stock and Class A Common Stock shall vote together on matters as a single class and the holder of each share of Common Stock and the holder of each share of Class A Common Stock shall each have the right to one vote for each such share, and shall be entitled to notice of any stockholders' meeting in accordance with the bylaws of this corporation, and shall be entitled to vote upon such matters and in such manner as may be provided by law. The number of authorized shares of Common Stock and Class A Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of this corporation entitled to vote, irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of the General Corporation Law.

4. Redemption. Subject to the provisions of the Governance Agreement, dated as of May 11, 2004, among this corporation, SmithKline Beecham Corporation, a Pennsylvania corporation ("GSK"), GlaxoSmithKline plc, an English public limited company ("Glaxo") and Glaxo Group Limited, a limited liability company organized under the laws of England and Wales, as such agreement may be amended from time to time (such agreement, as amended from time to time, the "Governance Agreement"), fifty percent (50%) of the then Callable/Puttable Shares (as defined below in Section C.11 of this Article IV) may be redeemed (the "Call"), out of funds legally available therefor, at the price and upon the terms and conditions set forth below. Pursuant to the Governance Agreement, GSK is required to inform the Company, in the period between June 1, 2007 and July 1, 2007, in writing whether or not it desires to exercise the Call as of the close of business on July 1, 2007 pursuant to this Section C.4. If GSK does request the Call, it shall provide the desired Call Date in such notice, which date shall not be later than July 31, 2007. Upon the occurrence of the Call pursuant to this Section 4, each holder of Callable/Puttable Shares shall receive the Call Price (as defined below) for fifty percent (50%) of the Callable/Puttable Shares held by such holder in accordance with the provisions of this Section C.4 and the Governance Agreement. The Class A Common Stock shall not be callable or redeemable.

(a) Call Price. The call price shall be \$35.00 per share of Common Stock that constitutes a Callable/Puttable Share (the "Call Price"), subject to adjustments pursuant to paragraph (c) of this Section 4.

(b) Call Notice. Notice of the Call shall be given through the mailing by the corporation of a notice that the Call will occur (the "Call Notification"), postage prepaid, to the holders of record of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares at their respective addresses then appearing on the books of the corporation, not more than thirty nor less than ten calendar days prior to Call Date, but neither failure to mail such notice nor any defect therein or in the mailing thereof shall affect the validity of the Call.

(c) Adjustments. If the corporation shall at any time after the initial issuance of any Common Stock pay any dividend on Common Stock payable in Common Stock or effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Call Price shall be adjusted so that the holder of the Callable/Puttable Shares shall receive the same number of shares of Common Stock as if the dividend had been paid in cash or the subdivision or combination had not occurred.



1587

shall be adjusted by multiplying the Call Price by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Call Price shall be reduced by the per share value of such cash, securities or other property. The Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Call or the Call Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) Condition to the Corporation's Obligations. Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Call Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Call Notification has been given (and to deposit with the Depositary (as defined below) funds pursuant to Section C.6(a) of this Article IV) shall be conditioned upon the corporation's having received from GSK or Glaxo, or any other affiliate of GSK, the sum of (i) funds in an amount equal to the product of 50% of the Callable/Puttable Shares existing on the Call Date multiplied by the Call Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Call Notification has been given without violating Section 160 of the Delaware General Corporation Law, any bankruptcy or insolvency law or any other law or regulation for the protection of creditors (collectively, the sum of (i) and (ii) is referred to as the "Call Amount"). The corporation shall only use the funds received from GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call pursuant to this Section C.4.

(e) Enforcement of GSK Obligations. The corporation shall be mandatorily obligated to take (and shall have no corporate power or capacity not to take) such action as may be necessary to enforce the obligations of GSK and Glaxo and their affiliates to pay the Call Amount upon receipt of notice from GSK that it intends to exercise the Call, including, without limitation, all actions required to cause GSK and Glaxo and their affiliates to perform their respective obligations under Section 3.1 of the Governance Agreement.

5. Put by Holders. Unless the Call has been previously exercised, during the Put Period (as defined below), each holder shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall have the option (the "Put") to require the corporation to redeem up to fifty percent (50%) of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares held by such holder.

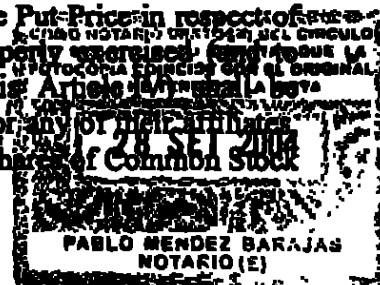
(a) Put Price. In connection with the exercise of the Put by any holder of Common Stock that constitutes Callable/Puttable Shares, the corporation shall redeem each share of Common Stock subject to the Put Notice at a put price per share equal to \$12.50 (the "Put Price"), subject to adjustment pursuant to Section C.5(c) of this Article IV. Each holder of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall have the right to require the corporation to redeem up to fifty percent (50%) of such holder's shares of Common Stock by delivery of the Put Notice (as defined below) during the Put Period to the corporation or the Depositary (as defined below) electing to have up to fifty percent (50%) of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares held by such holder redeemed by the corporation, accompanied by a certificate or certificates representing such shares.

28 SET 2004
PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

(b) **Put Notice.** At least ten and not more than thirty days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event (as defined below) giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date), the corporation shall mail the Put Notification (as defined below) to each holder of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares at such holder's address as it appears on the transfer books of the corporation at the address for such holder set forth in the records of the corporation, with a form of Put Notice to be used by such holder in exercising the Put. The Put Notification shall comply in all respects with applicable provisions of the Securities Exchange Act as in effect at the time the Put Notification is given. A notice similar to the Put Notification shall be given by the corporation by publication in the *Wall Street Journal* at least ten and no more than thirty days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put, in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date). If the corporation shall fail to give the Put Notification to the holders of Common Stock at least ten days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date), as provided herein, the rights of the holders of Common Stock shall not be prejudiced thereby and the Put shall nevertheless become exercisable at the beginning of the Put Period as herein provided but the expiration of the Put Period shall be extended to that date which is thirty-five Business Days (as defined below), or, in the event of such acceleration, sixty-five Business Days, from the date the Put Notification is given to holders of Common Stock. To facilitate the giving of the Put Notification to the holders of Common Stock, the Board of Directors may fix a record date for determination of holders of Common Stock entitled to be given the Put Notification, which record date may not be more than five days prior to the date the Put Notification is given pursuant to this paragraph (b).

(c) **Adjustments.** If the corporation shall effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Put Price shall be adjusted by multiplying the Put Price in effect immediately prior to such event by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Put Price shall be reduced by the per share value of such dividend. The Independent Directors shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Put or the Put Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) **Condition to the Corporation's Obligations.** Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Put Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised, shall be deposited with the Depositary funds pursuant to Section C.6(a) of this Article IV, shall be conditioned upon the corporation's having received from GSK, Glaxo, or any of their affiliates the sum of (i) funds in an amount equal to the product of the number of shares of Common Stock



that constitute Callable/Puttable Shares with respect to which the Put has been properly exercised multiplied by the Put Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised without violating Section 160 of the Delaware General Corporation Law, any bankruptcy or insolvency law or any other law or regulation for the protection of creditors (collectively, the sum of (i) and (ii) is referred to as the "Put Amount"). In addition, the corporation shall be relieved of any obligation to pay the Put Amount in the event that GSK shall offer to purchase 50% of the outstanding shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares from each holder of such shares at a price per share equal to the Put Price. The corporation shall only use the funds received from GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Put pursuant to this Section C.5. Notwithstanding anything to the contrary in this Restated Certificate of Incorporation, in no event shall the amount required to be paid by GSK to the corporation and/or to holders of Common Stock in connection with the Put exceed \$525,000,000.

(e) **Enforcement of GSK Obligations.** The corporation shall be mandatorily obligated to take (and shall have no corporate power or capacity not to take) such action as may be necessary to enforce the obligations of GSK, Glaxo and their affiliates to pay the Put Amount (and any other amounts payable pursuant to Section 3.4 of the Governance Agreement), including, without limitation, all actions required to cause GSK, Glaxo and their affiliates to perform their respective obligations under Section 3.4 of the Governance Agreement.

6. Procedures.

(a) **Payment.** (i) In the event the Call is exercised by GSK, the corporation shall deposit or cause to be deposited the aggregate Call Price (in each case, together with accrued and unpaid dividends to such date) with the Depositary, in trust for payment and issuance to the holders of the Common Stock, and deliver irrevocable written instructions authorizing the Depositary to apply such deposit solely to the payment of the Call Price. The corporation shall deposit the aggregate Call Price and any declared and unpaid dividends: (x) on or prior to the second Business Day prior to the Call Date, if GSK has short-term credit ratings of not less than A-1 from Standard & Poor's Rating Services ("S&P") and not less than P-1 from Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") at the time of GSK gives notice of its intention to exercise the Call pursuant to Section C.4 of this Article IV, or (y) on or prior to the date any Call Notification is first sent or given, if GSK's short credit ratings are less than A-1 from S&P or less than P-1 from Moody's at the time that GSK gives its notice pursuant to Section C.4 of this Article IV (the "Call Price Deposit Date"), provided that the corporation shall have received the aggregate Call Price from GSK or Glaxo at least one Business Day prior to the Call Price Deposit Date. Each holder of shares of Common Stock will be paid the Call Price for their shares of Common Stock within three Business Days following the surrender of the certificate or certificates representing such shares to the Depositary together with a properly executed letter of transmittal covering such shares; provided, however, the consideration payable to a holder an option, warrant, right or other security described in Section 3.3 of the Governance Agreement shall be paid upon the date of conversion, exercise or exchange of such option, warrant, right or security. The corporation's written instructions to the Depositary may provide that any such deposit remaining unclaimed, at the expiration of two years after the date fixed for the Call by the holder of any shares of Common Stock subject to the Call be, subject to applicable law,

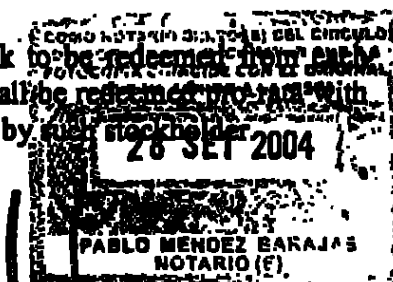
COPIA NOTARIAL 33470241 DE CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
28 SET 2004
PABLO MENDEZ NOTARIO
NOTARIAL

returned to the corporation and revert to the general funds of the corporation, after which return such holder shall have no claim against the Depositary but shall have a claim as an unsecured creditor against the corporation for the Call Price together with accrued and unpaid dividends to such redemption date, without interest; provided, however, such two year period shall be extended with respect to any holder of options, warrants, rights or securities described in Section 3.3 of the Governance Agreement until such time as the time period to convert, exercise or exchange such options, warrants, rights or securities has lapsed. The Call Notification having been duly given, or the Depositary having been irrevocably authorized by the corporation to give said notice, and the Call Price (together with accrued and unpaid dividends to such redemption date) having been deposited, all as aforesaid, then all shares of Common Stock with respect to which such deposit shall have been made pursuant to exercise of the Call shall forthwith, whether or not the date fixed for the Call shall have occurred or the certificates for such shares of Common Stock shall have been surrendered for cancellation, be deemed no longer to be outstanding for any purpose, and all rights with respect to such shares shall thereupon cease and terminate, except the right of the holders of such shares to receive, out of such deposit in trust, on the redemption date, the Call Price (together with accrued and unpaid dividends to such redemption date) to which they are entitled, without interest. The Company will issue to GSK (or to its designated Affiliate), on the Call Date as specified in the Call Notification, a number of duly authorized and validly issued shares of Class A Common Stock equal to the number of shares of Common Stock acquired thereby by the Company upon cancellation of the Common Stock subject to the Call

(ii) Promptly following the end of the Put Period, the corporation shall deposit or cause to be deposited with the Depositary the funds and shares in amounts sufficient to pay the Put Price for all shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised and for which certificates representing such shares, together with a properly executed Put Notice, have been surrendered to the Depositary. Each holder of shares of Common Stock who has properly exercised the Put, and who has surrendered the shares of Common Stock with respect to which the Put has been exercised, together with a properly executed Put Notice, shall be paid and issued the Put Price promptly following the end of the Put Period. A new certificate representing the shares of Common Stock not subject to the Put shall be issued to the holder of such shares. The corporation will issue to GSK (or to its designated Affiliate), on the date of cancellation of the Common Stock redeemed by the Company pursuant to the Put (which date shall be no later than five Business Days following the end of the Put Period), a number of duly authorized and validly issued shares of Class A Common Stock equal to the number of shares of Common Stock acquired thereby by the Company.

(iii) Any Depositary selected by the corporation shall have short-term credit ratings of not less than A-1 from S&P and not less than P-1 from Moody's, and shall have long-term credit ratings of not less than AA from S&P and not less than Aa2 from Moody's. The Depositary shall invest any and all funds in accordance with this Section in short-term United States government securities and shall distribute any income from such investments to GSK or Glaxo upon its demand.

(iv) The shares of Common Stock to be redeemed from each stockholder pursuant to the Put or the Call, as the case may be, shall be redeemed pro rata with respect to the number of shares represented by each certificate held by such stockholder



16

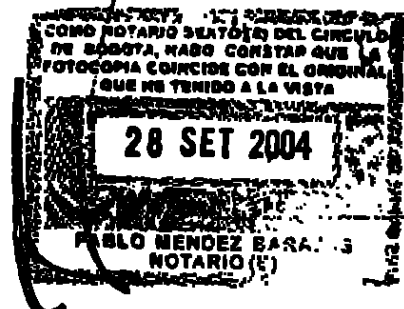
(v) The corporation shall only use the funds received by GSK, Cilaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call or the Put, as the case may be.

(b) **Redeemed Shares.** All shares of Common Stock redeemed by the corporation pursuant to the Call or the Put, as the case may be, shall be retired and cancelled promptly after the redemption thereof and may not be reissued.

7. **Default.** Unless the Call has been previously exercised, if, prior to the last day of the Put Period, (i) the corporation shall file a voluntary petition in bankruptcy, or seek reorganization, in order to effect a plan or other arrangement with creditors or any other relief under the Bankruptcy Reform Act, Title 11 of the United States Code, as amended or recodified from time to time (the "Bankruptcy Code"), or under any state or federal law granting relief to debtors, whether now or hereafter in effect, or (ii) any involuntary petition or proceeding pursuant to the Bankruptcy Code or any other applicable state or federal law relating to bankruptcy, reorganization or other relief for debtors is filed or commenced against the corporation and the same is not dismissed within thirty days, or the corporation shall file an answer admitting the jurisdiction of the court and the material allegations of any involuntary petition, or (iii) the corporation shall be adjudicated a bankrupt, or an order for relief shall be entered by any court of competent jurisdiction under the Bankruptcy Code or any other applicable state or federal law relating to bankruptcy, reorganization or other relief for debtors, then, and upon the occurrence of such event (an "Insolvency Event"), without notice of any kind whatsoever, the Put shall thereupon become immediately exercisable by the holders of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares until the end of the Put Period.

8. **Optional Conversion.** Each share of Class A Common Stock outstanding immediately following (i) the date of redemption of the Common Stock pursuant to the Call or (ii) the close of business on the last day of the Put Period (in either case, the "Call/Put Termination Date"), shall, upon the written request of the holder of shares of Class A Common Stock, be converted into one share of Common Stock in accordance with the terms and conditions set forth below. All shares of Class A Common Stock converted by the corporation pursuant to this Section C.8. shall be retired and cancelled. No shares of Class A Common Stock shall be issued after the Call/Put Termination Date.

(a) **Mechanics of Conversion.** Before any holder of Class A Common Stock shall be entitled to voluntarily convert the same into shares of Common Stock, he or she shall surrender the certificate or certificates therefor, duly endorsed, at the office of this corporation or of any transfer agent for the Class A Common Stock, and shall give written notice to this corporation at its principal corporate office, of the election to convert the same and shall state therein the name or names in which the certificate or certificates for shares of Common Stock are to be issued. This corporation shall, as soon as practicable thereafter, issue and deliver at such office to such holder of Class A Common Stock, or to the nominee or nominees of such holder, a certificate or certificates for the number of shares of Common Stock to which such holder shall be entitled as aforesaid. Such conversion shall be deemed to have been made immediately prior to the close of business on the date of such surrender of the shares of Class A Common Stock to be converted, and the person or persons entitled to receive the shares of



Common Stock issuable upon such conversion shall be treated for all purposes as the record holder or holders of such shares of Common Stock as of such date.

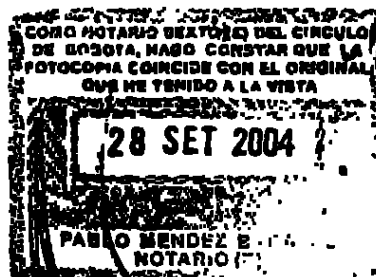
(b) Reservation of Shares. The corporation shall provide, free from preemptive rights, out of its authorized but unissued shares, or out of shares held in its treasury, sufficient shares of Common Stock to provide for the conversion of all issued and outstanding shares of Class A Common Stock following the Call/Put Termination Date. The corporation covenants that all shares of Common Stock which may be issued upon conversion of Class A Common Stock will upon issue be fully paid and non-assessable by the corporation and free from all taxes, liens and charges with respect to the issue thereof. The corporation further covenants that, if on the Call/Put Termination Date the Common Stock shall be listed on the New York Stock Exchange or on any other national securities exchange or the NASDAQ National Market System, the corporation will, if permitted by the rules of such exchange, seek to list on each such exchange or the NASDAQ National Market System, as the case may be, all shares of Common Stock, including those issuable upon conversion of the Class A Common Stock.

9. Legend. Each certificate representing shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall bear the following legend:

"The shares of Common Stock represented hereby are subject to (i) redemption at the option of the corporation during the period, at the price and on the terms and conditions specified in the corporation's Restated Certificate of Incorporation and (ii) an option on the part of the holder, under certain circumstances, to require the corporation to redeem such shares of Common Stock, at the price and on the terms and conditions specified in the corporation's Restated Certificate of Incorporation. After redemption, the redeemed shares represented by this certificate shall cease to be outstanding for all purposes and the holder hereof shall be entitled to receive only the redemption price for such shares, without interest."

10. Voting Rights for the Election of Directors/Board Size. (a) Until such time as (i) GSK's Percentage Interest (as defined in the Governance Agreement) has fallen below 15% or (ii) directly as a result of any sale or other disposition by GSK of Voting Stock (as defined in the Governance Agreement), GSK's Percentage Interest has fallen below 19.0%, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect one (1) director.

(b) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 35.1% or greater and less than 50.1% during the Interim Period (as defined in the Governance Agreement), the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) one (1) director and (ii) that number of Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) equal to GSK's Percentage Interest multiplied by the total number of Independent Directors (with such number being rounded to the nearest whole number).



(c) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50.1% or greater, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) that number of directors equal to one-third of the then total number of directors comprising the Board and (ii) that number of Independent Directors equal to one-half of the total number of Independent Directors.

(d) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50.1% or greater, the authorized number of directors on the Board shall be no less than nine, or any greater number that is divisible by three.

(e) In the case of any directors elected pursuant to paragraphs (a), (b), and (c) of this Section 10, each director shall be nominated in accordance with the procedures set forth in the Governance Agreement and shall have the qualifications required by the Governance Agreement

11. Certain Definitions. For purposes of this Article IV, Section C, the following terms shall have the following meaning:

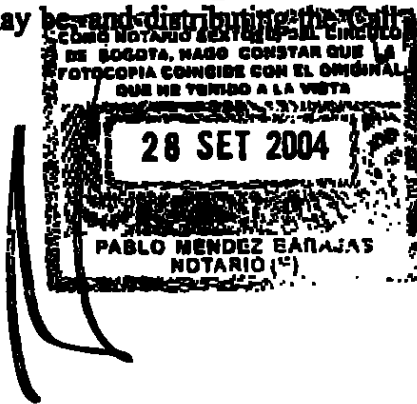
(a) "Affiliate" shall have the meaning ascribed to it in the Governance Agreement.

(b) "Business Day" means any day which is not a Saturday, Sunday or a federal holiday.

(c) "Callable/Puttable Shares" means (i) all outstanding shares of Common Stock that are not subject to repurchase by the Company pursuant to any employee, officer, director or consultant compensation plan as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be, (ii) all shares of Common Stock subject to issuance upon the exercise of options to acquire Common Stock granted pursuant to any employee, officer, director or consultant compensation plan that are or will be fully vested as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be, (iii) all shares of Common Stock subject to issuance upon the exercise, exchange or conversion of warrants, exchangeable or convertible securities (other than any such options described in clause (ii)) that are by their terms exercisable, exchangeable or convertible as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be.

(d) "Change in Control" means a liquidation, dissolution or winding up of this corporation and shall be deemed to be occasioned by, or to include (i) the acquisition of this corporation by another entity by means of any transaction or series of related transactions (including, without limitation, any reorganization, merger or consolidation) that results in the transfer of fifty percent (50%) or more of the outstanding voting power of this corporation; or (ii) a sale of all or substantially all of the assets of this corporation.

(e) "Depository" means the bank or trust company having combined capital, surplus and undivided profits of at least \$500,000,000 which is appointed by the corporation to serve as agent for the purpose of receiving certificates representing shares of the Common Stock upon exercise of the Put or Call, as the case may be, and distributing the Call Price or the Put Price therefor, as the case may be.



(f) "Put Notice" means a written notice electing to have shares of Common Stock redeemed by the corporation pursuant to the exercise of the Put.

(g) "Put Notification" means a written notice from the corporation to the holders of the Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares of (i) the rights of such holder to cause the corporation to redeem shares of Common Stock during the Put Period, (ii) the date of the commencement and termination of the Put Period, (iii) the Put Price, (iv) the identity and address of the Depositary and (v) instructions as to how to exercise the Put. The Put Notification shall, in all respects, comply with the requirements of the Securities Exchange Act.

(h) "Put Period" means, subject to Section C.5(b) of this Article IV, the period commencing on August 1, 2007 and ending on the close of business on the thirtieth Business Day thereafter or such later date as may be provided in Section C.5 of this Article IV or as may be required under the Securities Exchange Act or the Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act of 1976; provided, that in the event of acceleration of the Put Period pursuant to Section C.7 of this Article IV, the Put Period shall be the period commencing as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than ten days following such date) and ending on the close of business on the sixtieth Business Day thereafter or such later date as may be provided in Section C.5 of this Article IV or as may be required under the Securities Exchange Act.

(i) "Securities Exchange Act" shall mean the Securities Exchange Act of 1934, as amended, and the rules and regulations promulgated thereunder.

(j) "Qualified Change in Control Transaction" shall mean a Change in Control of the Company approved by a majority of the Independent Directors and consummated prior to July 1, 2007 that results in payment or issuance of securities prior to such date of cash or securities with a fair market value prior to such date (as determined in good faith by a majority of the Board) equal to or greater than \$12.50 per share of Common Stock (appropriately adjusted to take into account stock dividends, stock splits, recapitalizations and the like).

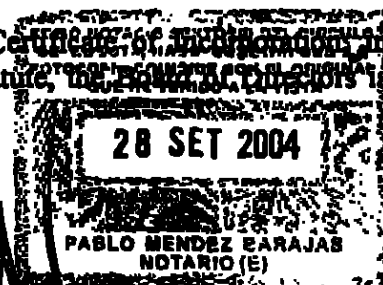
12. Put and Call Not Change in Control: Qualified Change in Control Transaction.

(a) Notwithstanding any other provision of this Article IV of this Restated Certificate of Incorporation, the transactions to be consummated pursuant to exercise of the Put or the Call shall not be deemed to be a "Change in Control" for purposes of this Article IV.

(b) The call provisions and put provisions contained in Sections C.4 through C.8 of this Article IV shall expire and be of no further force or effect immediately prior to the consummation of a Qualified Change in Control Transaction.

ARTICLE V

Except as otherwise provided in this Restated Certificate of Incorporation, in furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors shall have the authority to cause the corporation to file with the Secretary of State a certificate of amendment to the Restated Certificate of Incorporation.



expressly authorized to make, repeal, alter, amend and rescind any or all of the Bylaws of this corporation.

ARTICLE VI

Subject to the provisions of the Governance Agreement, the number of directors of this corporation shall be fixed from time to time as provided in the bylaws or any amendment thereof duly adopted by the Board of Directors or by the stockholders.

ARTICLE VII

Elections of directors need not be by written ballot unless the Bylaws of this corporation shall so provide.

ARTICLE VIII

Meetings of stockholders may be held within or without the State of Delaware, as the Bylaws may provide. The books of this corporation may be kept (subject to any provision contained in the statutes) outside the State of Delaware at such place or places as may be designated from time to time by the Board of Directors or in the Bylaws of this corporation.

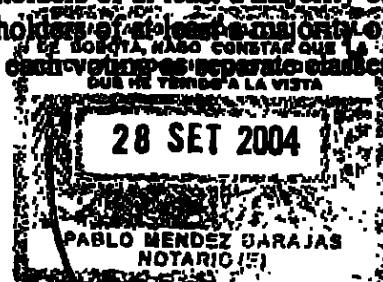
ARTICLE IX

A director of this corporation shall, to the fullest extent permitted by the General Corporation Law as it now exists or as it may hereafter be amended, not be personally liable to this corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director. If the General Corporation Law is amended to authorize corporation action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director of this corporation shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the General Corporation Law, as so amended.

Any amendment, repeal or modification of this Article IX, or the adoption of any provision of this Restated Certificate of Incorporation inconsistent with this Article IX, by the stockholders of this corporation shall not apply to or adversely affect any right or protection of a director of this corporation existing at the time of such amendment, repeal, modification or adoption.

ARTICLE X

This corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Restated Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, and all rights conferred upon stockholders herein are granted subject to this reservation, provided that so long as any shares of Common Stock and Class A Common Stock are both outstanding, this corporation shall not amend Article IV without first obtaining the approval (by vote or written consent, as provided by law) of the holders of at least a majority of the then outstanding shares of shares of Common Stock and the holders of at least a majority of the then outstanding shares of shares of Class A Common Stock, each voting as separate classes for this purpose.



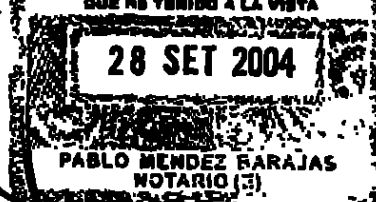
ARTICLE XI

To the fullest extent permitted by applicable law, this corporation is authorized to provide indemnification of (and advancement of expenses to) directors and officers of this corporation (and any other persons to which General Corporation Law permits this corporation to provide indemnification) through bylaw provisions, agreements with such directors and officers or other persons, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, in excess of the indemnification and advancement otherwise permitted by Section 145 of the General Corporation Law, subject only to limits created by applicable General Corporation Law (statutory or non-statutory), with respect to actions for breach of duty to this corporation, its stockholders, and others.

Any amendment, repeal or modification of the foregoing provisions of this Article XI shall not adversely affect any right or protection of a director, officer, agent, or other person existing at the time of, or increase the liability of any director of this corporation with respect to any acts or omissions of such director, officer or agent occurring prior to, such amendment, repeal or modification.

ARTICLE XII

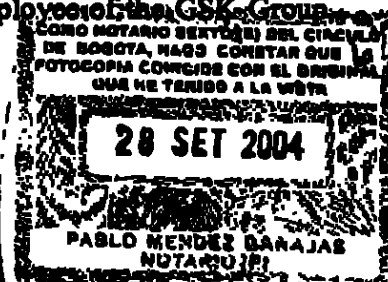
A. In recognition and anticipation (i) that as a result of the exercise of the Put and/or the Call, GSK or companies which, following completion of the Transaction, are controlled by, control or are under common control with GSK (excluding the corporation and any company that is controlled by the corporation) (the "GSK Group") may own a majority of the outstanding capital stock of this corporation, (ii) that directors, officers, employees or designees of GSK may serve as directors of this corporation, (iii) that the GSK Group engages and is expected to continue to engage in the same, similar or related activities and lines of business as those in which the corporation and its affiliates may engage and/or engage in other business activities that overlap with or compete with those in which the corporation and its affiliates may engage, subject only to any agreements to which the GSK Group and this corporation and its affiliates may be parties, (iv) that the corporation and its affiliates will engage in material business transactions with the GSK Group, including (without limitation) being a significant supplier of the GSK Group and engaging in joint ventures and joint development activities, and that this corporation is expected to benefit therefrom, and (v) that the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may seek to take advantage of the same or related business and corporate opportunities or may seek to take advantage of corporate and business opportunities that are suitable for or of interest to the other or might be suitable for or of interest to the other if the other were aware of such opportunities, and (vi) that, as a consequence of the foregoing, it is in the best interests of this corporation that the respective rights and duties of the corporation and of GSK, and the duties of any directors or officers of this corporation who are serving as designees of GSK, be determined and delineated in respect of any transactions between, or opportunities that may be suitable for or of interest to, both of the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, the provisions of this Article XII shall regulate and define the conduct of certain of the business and affairs of the corporation and its affiliates in relation to GSK and any directors or officers of the corporation who are serving as designees of GSK. As used in this Article XII, the corporation's affiliates do not include members of the GSK Group.



B. 1. The corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may each take advantage of any or all business and corporate opportunities that may be available to them without offering the other any such business or corporate opportunity, informing the other of the existence of any such business or corporate opportunity, or giving the other the opportunity to participate in any such business or corporate opportunity, and the GSK Group shall have no duty arising from engaging in the same or similar activities or lines of business as the corporation and its affiliates, and neither the GSK Group nor any of its or their respective directors or officers shall be liable to this corporation or its stockholders for any breach of any duty to this corporation by reason of such activities by the GSK Group, except as expressly contemplated by section 2 of this Article XII, Section B. Without limiting the foregoing, the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may separately compete for the same acquisition opportunities, in the development or acquisition of the same or similar technology or intellectual property rights, and for the same customers and the same suppliers. The corporation, on its own behalf and on behalf of its affiliates, to the fullest extent permitted by law, renounces any interest in or expectancy in, any or all corporate and business opportunities that are presented to the GSK Group or to any of their officers, directors and employees, even if such officers, directors or employees are also directors of the corporation, except as expressly contemplated by section 2 of this Article XII, Section B and waives any claim that any such opportunity constituted a corporate opportunity of the corporation that should have been presented to the corporation or any of its affiliates; provided, that such renunciation shall not prevent the corporation or its affiliates from separately seeking to take advantage of any or all of such corporate and business opportunities that come to the corporation or its affiliates, or its officers, directors or employees, in their own right, or that the corporation or its affiliates, or its officers, directors or employees become aware of in their own right. Without limiting the foregoing, except as expressly set forth in subsection 2 of this Article XII, Section B, no director, officer or employee of the GSK Group who is also a director or officer of the corporation shall have any duty to inform the corporation (or any of its other directors or its officers) of the availability or potential availability of any corporate or business opportunity known to such person in his or her capacity as an officer, director or employee of GSK or any member of the GSK Group or to inform the corporation (or its other directors or officers) of the plans of the GSK Group with respect thereto.

2. In the event that a director of the corporation who has been designated by GSK to serve on the board of directors acquires knowledge of a potential transaction or technology or other matter which may be a corporate or business opportunity for both the corporation and the GSK Group, such director shall to the fullest extent permitted by law have fully satisfied and fulfilled the fiduciary duty of such director to the corporation and its stockholders with respect to such corporate and business opportunity, and the corporation to the fullest extent permitted by law renounces its interest in and waives any claim that such corporate or business opportunity constituted a corporate opportunity of the corporation that should have been presented to the corporation or any of its affiliates, if such director acts in a manner consistent with the following policy:

(a) A corporate or business opportunity offered to any person who is a director of this corporation, and who is not a director, officer or employee of the GSK Group, shall belong to the corporation; and



(b) A corporate or business opportunity offered to any person who is a director of the corporation and who is a director, officer or employee of GSK or a member of the GSK Group, shall belong to the corporation only if such opportunity is expressly offered to such person primarily in his or her capacity as a director of the corporation, and otherwise shall belong to GSK.

3. Nothing in this Article XII, Section B shall invalidate, limit or restrict the enforceability of any agreement properly entered into by the corporation and GSK, including any non-competition agreement or agreement to provide information or share business or corporate opportunities or participate in business or corporate opportunities, or agreement intended to further effectuate the general purposes of this Article XII, Section B.

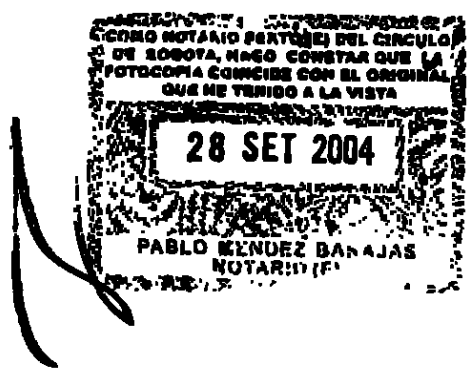
C. The provisions of this Article XII shall have no further force or effect at such time as GSK shall first cease to be the owner, in the aggregate, of twenty percent (20%) or more of the Common Stock; provided, however, that such termination shall not terminate the effect of such provisions with respect to (a) any agreement that was entered into before such time or any transaction entered into in the performance of such agreement, whether entered into before or after such time, (b) any transaction entered into before such time, or (c) any business opportunity that first arose before that time.

D. Notwithstanding anything to the contrary elsewhere contained in this Restated Certificate of Incorporation, the affirmative vote of the holders of at least 85% of the voting power of all shares of the Corporation's voting stock then outstanding, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal, or to adopt any provision inconsistent with, this Article XII.

* * *

THIRD: The foregoing amendment and restatement of the Restated Certificate of Incorporation of this corporation was approved by the holders of the requisite number of shares of said corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law.

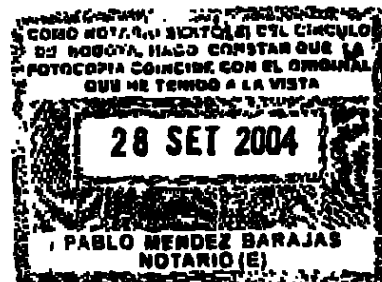
FOURTH: That said amendment and restatement was duly adopted in accordance with the provisions of Sections 242 and 245 of the General Corporation Law.



IN WITNESS WHEREOF, this Restated Certificate of Incorporation has been executed by a duly authorized officer of this corporation on this 11th day of May, 2004.

/s/ Rick E Winningham

Rick E Winningham
Chief Executive Officer



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-22-488
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 18 de agosto de 2004.

Por: (firma: ilegible)

Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Esq.

Subsecretario

Theravance, Inc.

Estado de California

Secretario de Estado

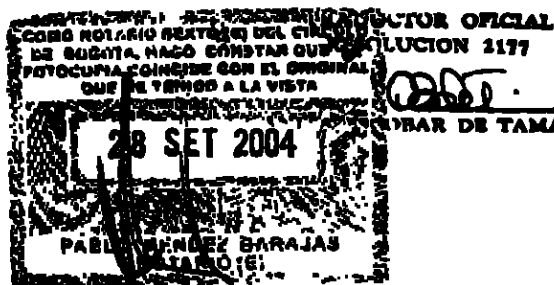
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
3. ha sido firmado por Barbara Bryant
4. actuando Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el 14 de septiembre de 2004
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 208532
9. Timbre/Sello
10. Firma (ilegible)
- El Gran Sello del Estado de California
- Kevin Shelley



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
27 A 10 23
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
265838
Escobal
COMO POR EL CUAL SE HA PASEADO EN EL
CUAL SE HA PASEADO EN EL
TOTALMENTE CON EL ORIGINAL
QUE SE ENVIÓ A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (C)

22

Por (firma: ilegible)

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 18 de agosto de 2004, ante mí, Barbara Bryant, Notario Público compareció personalmente Jeffrey A. Hagenah, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

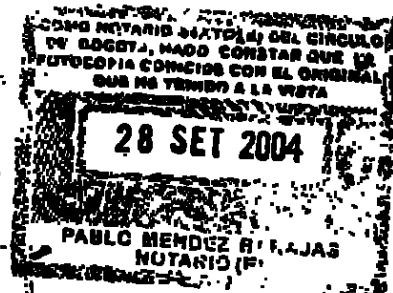
Firma del Notario Público

Barbara Bryant
Comisión # 1274669
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 17 de septiembre de 2004

OPCIONAL

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder - Colombia

Fecha del Documento: N/A

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: N/A

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: Jeffrey A. Hagénah

- ☐ Individuo
- ☒ Funcionario Corporativo – Cargo(s): Subsecretario
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: Theravance, Inc.

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

APOSTILLA

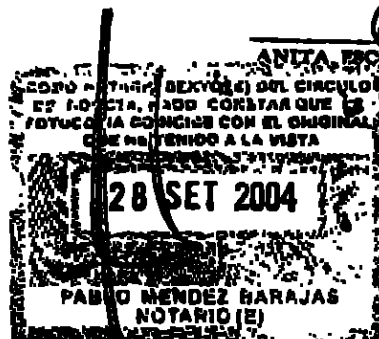
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día 17 de agosto, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0233694
9. Sello/Estampilla
Sello dorado
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

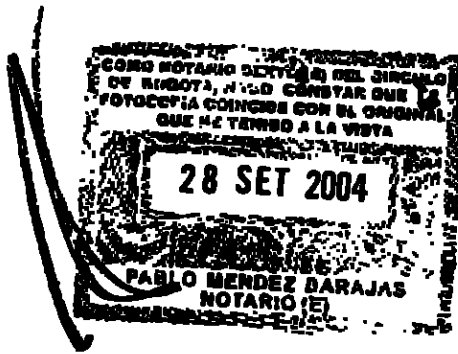
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

285839

28 SET 27 A 10: 24

Anita Escobar
CALLE 100 N. 100-100
BOGOTÁ D.C.

UCC
UNIVERSIDADES
COLOMBIANAS



YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DE TODOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS DE E INCLUYENDO EL CERTIFICADO RE-EXPRESADO DE "THERAVANCE, INC." SEGÚN SE RECIBIO Y PRESENTO EN ESTA OFICINA.

LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS HAN SIDO CERTIFICADOS:

CERTIFICADO RE-EXPRESADO, PRESENTADO EL DIA ONCE DE MAYO, A.D. DE 2004, A LAS 12:25 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2684234 8100X

AUTENTICACION: 3300572

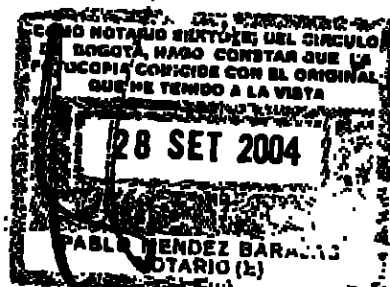
040602122

FECHA: 08-17-04

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



pooler

29

**CERTIFICADO DE INCORPORACION EXPRESADO DE NUEVO
DE**

THERAVANCE, INC.

**(Según las Secciones 242 y 245 de la
Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware)**

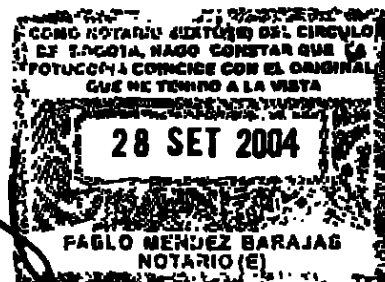
Theravance, Inc., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las disposiciones de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware (la "Ley General de Corporaciones").

MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que el nombre de esta corporación es Theravance, Inc. y que esta corporación fue incorporada originalmente según la Ley General de Corporaciones el 19 de noviembre de 1996 bajo el nombre Advanced Medicine, Inc.

SEGUNDO: Que la Junta Directiva adoptó debidamente resoluciones que proponen además enmendar y expresar de nuevo el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de esta corporación, declarando que dicha enmienda y declaración de nuevo es aconsejable y para los mejores intereses de esta corporación y sus accionistas, y autorizando a los funcionarios apropiados de esta corporación para que soliciten el consentimiento de los accionistas de la misma, resolución que expresa la enmienda y declaración de nuevo propuesta así:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de esta corporación se enmienda y declare de nuevo en su totalidad así:



ARTICULO I

El nombre de esta corporación es Theravance, Inc.

ARTICULO II

La dirección de la oficina registrada de esta corporación en el Estado de Delaware es 15 East North Street, en la Ciudad de Dover, Condado de Kent. El nombre de su agente registrado en dicha dirección es Incorporating Services, Ltd.

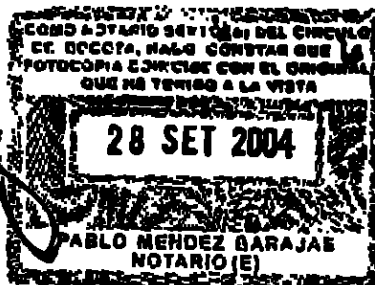
ARTICULO III

La naturaleza del negocio o propósitos para ser llevado a cabo o promovido es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para las cuales las corporaciones puedan organizarse de conformidad con la Ley General de Corporaciones de Delaware.

ARTICULO IV

A. Clases de Acciones. Esta corporación está autorizada para emitir tres clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias", "Acciones Ordinarias Clase A" y "Acciones Preferidas". El número total de acciones que esta corporación está autorizada para emitir es 193.900.000 acciones, 175.000.000 de las acciones serán Acciones Ordinarias, 13.900.000 de las acciones serán Acciones Ordinarias Clase A, y 5.000.000 acciones serán Acciones Preferidas, cada una con un valor a la par de \$0.01 por acción.

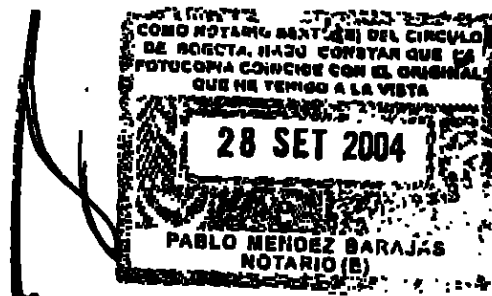
B. Derechos, Preferencias y Restricciones de las Acciones Preferidas. Las Acciones Preferidas autorizadas por este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, en la resolución o resoluciones adoptadas por la Junta Directiva que proporciona la emisión de cualquier serie de



Acciones Preferidas no emitida completamente, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo, para determinar o alterar los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo provisiones de los fondos de amortización, el precio o precios de redención, y las preferencias de liquidación de cualquier serie de Acciones Preferidas no emitida completamente, y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas, o cualquiera de ellas, y aumentar o disminuir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no por debajo del número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie se disminuya así, las acciones que constituyen dicha disminución resumirán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución estableciendo originalmente el número de acciones de dicha serie.

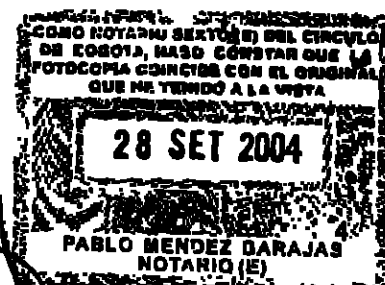
C. Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A. Los derechos, preferencias, privilegios y restricciones otorgados e impuestos sobre las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A se expresan a continuación en esta Sección C de este Artículo IV(C).

1. Derechos a Dividendos. Sujeto a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores en cuanto a dividendos, si hubiese, los tenedores de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A tendrán derecho a recibir, cuando y según la Junta Directiva lo declare, de los activos de esta corporación legalmente disponibles a ella, dichos dividendos según la Junta Directiva los declare de tiempo en tiempo y los dividirá igualmente con base en cada acción en todos los dividendos y otras distribuciones. En el caso de



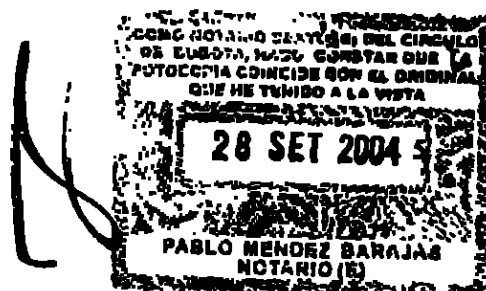
dividendos u otras distribuciones pagaderas en acciones de la corporación incluyendo, distribuciones según las separaciones o divisiones de las acciones de la corporación que ocurran después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias Clase A, únicamente acciones de las Acciones Ordinarias se pagarán o distribuirán respecto a las Acciones Ordinarias y únicamente acciones de las Acciones Ordinarias Clase A se pagarán o distribuirán respecto a las Acciones Ordinarias Clase A. En el caso de una combinación o reclasificación de las Acciones Ordinarias o de las Acciones Ordinarias Clase A, las acciones de las Acciones Ordinarias o de las Acciones Ordinarias Clase A, según sea el caso, también se combinarán o reclasificarán para que el número de las acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente después de dicha combinación o reclasificación tendrán la misma relación al número de acciones de Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente antes de dicha combinación o reclasificación que el número de acciones de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de dicha combinación o reclasificación tiene con el número de acciones de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente antes de dicha combinación o reclasificación.

2. Derechos de Liquidación. A la liquidación, disolución o terminación de esta corporación, sujeta a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores, si hubiese, los activos de esta corporación se distribuirán entre los tenedores de Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A pro rata sobre el número de Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A que cada uno posea.



3. Derechos de Votación. Excepto según se expresa en la Sección C. 10 de este Artículo IV, las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A votarán juntas en asuntos como una sola clase y el tenedor de cada acción de las Acciones Ordinarias y el tenedor de cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A tendrá cada uno derecho a un voto por cada acción, y tendrá derecho a notificación de cualquiera de las asambleas de accionistas de acuerdo con los estatutos de esta corporación, y tendrá derecho a votar en dichos asuntos y de dicha manera según la ley lo disponga. El número de acciones autorizadas de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A puede aumentarse o disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de esta corporación con derecho a voto, sin tener en cuenta las disposiciones de la Sección 242(b)(2) de la Ley General de Corporaciones.

4. Redención. Sujeto a las disposiciones del Acuerdo de Gobierno, fechado el 11 de mayo de 2004, entre esta corporación, SmithKline Beecham Corporation, una corporación de Pennsylvania ("GSK"), GlaxoSmithKline plc, una compañía limitada y pública inglesa ("Glaxo") y Glaxo Group Limited, una compañía de responsabilidad limitada organizada bajo las leyes de Inglaterra y Gales, según dicho acuerdo pueda ser enmendado de tiempo en tiempo (dicho acuerdo, según se enmiende de tiempo en tiempo, el "Acuerdo de Gobierno"), cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta entonces (según se definen a continuación en la Sección C. 11 de este Artículo IV) pueden redimirse (la "Opción"), de los fondos legalmente disponibles de las mismas, al precio y en los términos y condiciones expresadas a continuación. Según el Acuerdo de Gobierno, GSK debe informar a la Compañía, en el período entre el 1 de junio de 2007 y el 1 de julio de 2007, por escrito si desea ejercer la Opción desde la fecha del cierre del negocio el 1 de julio de 2007

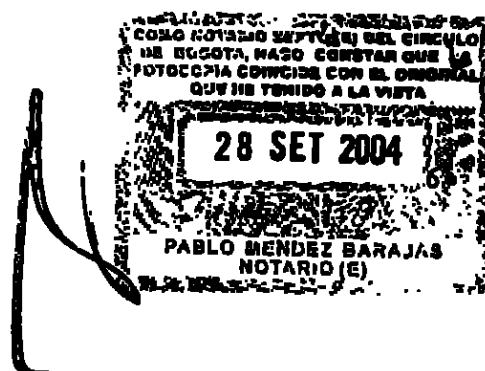


según esta Sección C.4. Si GSK no solicita la Opción, proporcionará la Fecha de Opción deseada en dicha notificación, fecha que no será posterior al 31 de julio de 2007. A la ocurrencia de la Opción según esta Sección 4, cada tenedor de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta recibirá el Precio de Opción (según se define a continuación) por cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que dicho tenedor posea de acuerdo con las disposiciones de esta Sección C. 4 y el Acuerdo de Gobierno. Las Acciones Ordinarias Clase A no tendrán opción de compra u opción de venta.

(a) Precio de Opción. El precio de Opción será de \$35.00 por acción de las Acciones Ordinarias que constituye una Acción con Opción de Compra/Opción de Venta (el "Precio de Opción"), sujeto a los ajustes de acuerdo con el parágrafo (c) de esta Sección 4.

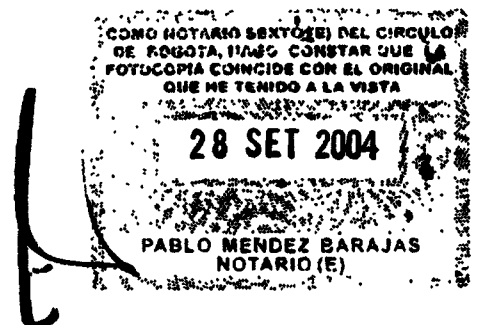
(b) Notificación de Opción. Se dará Notificación de Opción a través del correo por parte de la corporación de una notificación de que la Opción ocurrirá (la "Notificación de Opción"), con porte de correo prepago, a los tenedores del registro de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta a su dirección respectiva que entonces aparezca en los libros de la corporación, a más tardar treinta y no menos de diez días hábiles antes de la Fecha de Opción, pero ni la falla en enviar dicha notificación ni cualquier defecto en ella o en el envío de ella afectará la validez de la Opción.

(c) Ajustes. Si la corporación paga en cualquier momento después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias un dividendo sobre las Acciones Ordinarias pagadero en Acciones Ordinarias o efectúa una subdivisión o combinación de las Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un



número de acciones mayor o menor de Acciones Ordinarias, entonces en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción por la tasa del número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente anterior a dicho evento al número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara en cualquier momento o paga un dividendo sobre Acciones Ordinarias en efectivo, valores u otra propiedad diferente a las Acciones Ordinarias, el Precio de Opción se reducirá por el valor por acción de dicho efectivo, valores u otra propiedad. Los Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) determinarán de buena fe el valor de cualquier dividendo no en efectivo para los propósitos de la Opción o del Precio de Opción expresado en la oración precedente anterior.

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha dado la Notificación de Opción (y de depositar ante el Depositario (según se define a continuación) fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionada a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o de cualquier otra afiliada de GSK, la suma de (i) fondos por una cantidad igual al producto de 50% de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta existentes en la Fecha de Opción multiplicados por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Notificación de Opción se haya dado sin violar la Sección 160 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarrota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de los acreedores (colectivamente llamado, la suma de (i) y (ii) se refiere a la "Cantidad de la

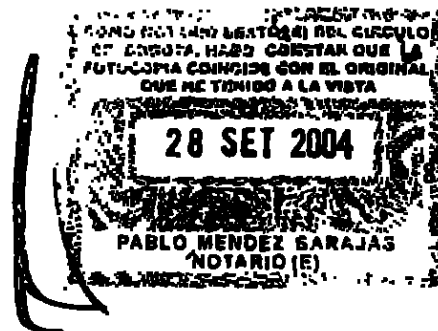


Opción"). La corporación únicamente usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.4.

(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK y Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción al recibo de la notificación de GSK de que tiene la intención de ejercer la Opción, incluyendo, sin limitación, todas las acciones requeridas para ocasionar que GSK y Glaxo y sus afiliadas lleven a cabo sus respectivas obligaciones bajo la Sección 3.1 del Acuerdo de Gobierno.

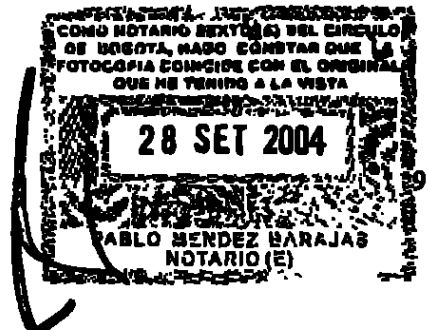
5. Opción de los Tenedores. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, durante el Periodo de Opción (según se define a continuación), cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la opción (la "Opción") de requerir que la corporación redima el cincuenta por ciento (50%) de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que cada tenedor posee.

(a) Precio de la Opción. En conexión con el ejercicio de la Opción por parte de cada tenedor de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta, la corporación redimirá cada acción de las Acciones Ordinarias sujeto a la Notificación de Opción al precio de opción por acción igual a \$12.50 (el "Precio de la Opción"), sujeto al ajuste según la Sección C.5(c) de este Artículo IV. Cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta



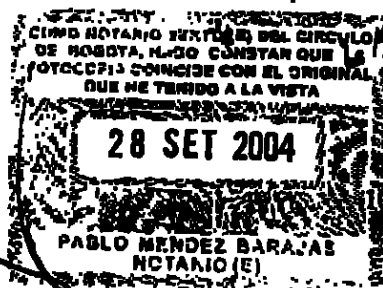
tendrá derecho a exigir que la corporación redima hasta el cincuenta por ciento (50%) de dichas acciones del tenedor de las Acciones Ordinarias por entrega de la Notificación de Opción (según se define a continuación) durante el Período de Opción a la corporación o al Depositario (según se define a continuación) eligiendo tener hasta cincuenta por ciento (50%) de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que tiene dicho tenedor redimidas por la corporación, acompañadas por un certificado o certificados que representan dichas acciones.

(b) Notificación de la Opción. Al menos diez y no más de treinta días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto como sea posible después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia (según se define a continuación) que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha), la corporación enviará por correo la Notificación de Opción (según se define a continuación) a cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta a la dirección del tenedor según aparece en los libros de transferencia de la corporación en la dirección para dicho tenedor expresada en los registros de la corporación, con una forma de Notificación de la Opción que se usará por parte de cada tenedor al ejercer la Opción. La Notificación de la Opción cumplirá en todo aspecto con las disposiciones que aplican de la ley Securities Exchange Act vigente en el momento en que se dé la Notificación de la Opción. Una notificación similar a la Notificación de la Opción se dará por parte de la corporación publicando en el periódico *Wall Street Journal* al menos diez y no más de treinta días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción, de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto



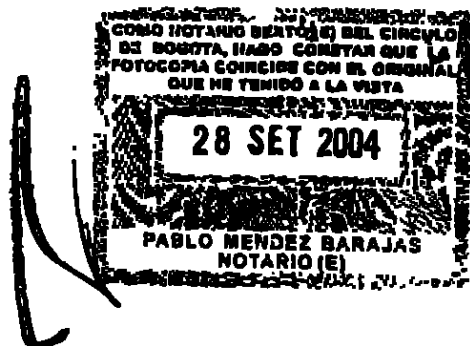
como sea oportuno después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia que dé origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha). Si la corporación no da la Notificación de Opción a los tenedores de las Acciones Ordinarias al menos diez días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto como sea oportuno después de la fecha de la ocurrencia del Evento de Insolvencia que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha), según se dispone en el presente, los derechos de los tenedores de las Acciones Ordinarias no serán perjudicados por el presente y la Opción sin embargo será ejercible al comienzo del Período de Opción según se dispone en el presente pero la expiración del Período de Opción se extenderá a esa fecha que es treinta y cinco Días Hábles (según se define a continuación), o, en el evento de dicha aceleración, sesenta y cinco Días Hábles, desde que se da la fecha de la Notificación de Opción a los tenedores de Acciones Ordinarias. Para facilitar la Notificación de la Opción a los tenedores de Acciones Ordinarias, la Junta Directiva puede establecer una fecha de registro para la determinación de los tenedores de Acciones Ordinarias que tienen derecho a que se les dé la Notificación de Opción, fecha de registro que no será de más de cinco días antes de la fecha en que se da la Notificación de Opción según este párrafo (b).

(c) Ajustes. Si la corporación efectúa subdivisiones o una combinación de Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un número mayor o menor de acciones de las Acciones Ordinarias, entonces en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción vigente inmediatamente antes de dicho evento por la razón del número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente antes de dicho evento al número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público



inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara o paga en cualquier momento un dividendo sobre Acciones Ordinarias en efectivo, valores u otra propiedad fuera de las Acciones Ordinarias, el Precio de Opción se reducirá por el valor por acción de dicho dividendo. Los Directores Independientes determinarán de buena fe el valor de cualquier dividendo no en efectivo para los propósitos de la Opción o el Precio de Opción expresado en la oración inmediatamente anterior.

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción se ha ejercido apropiadamente (y de depositar ante el Depositario fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionado a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o cualquiera de sus afiliadas, la suma de (i) fondos por una cantidad igual al producto del número de acciones de Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida apropiadamente multiplicado por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida apropiadamente sin infringir la Sección 160 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarrota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de acreedores (colectivamente llamada, la suma de (i) y (ii) es la Opción la "Cantidad de la Opción"). Además, la corporación será relevada de cualquier obligación para pagar la Cantidad de Opción en el evento en que GSK ofrezca comprar cincuenta por ciento (50%) de las acciones en manos del público de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de cada tenedor de dichas

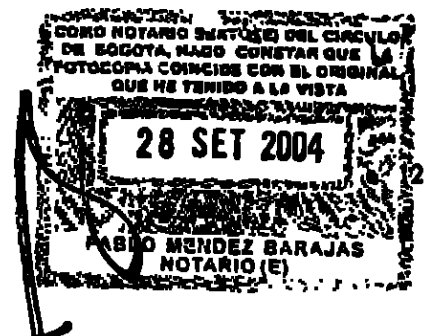


acciones al precio por acción igual al Precio de Opción. La corporación usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.5. No obstante cualquier cosa contraria en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, en ningún caso la cantidad requerida que GSK debe pagar a la corporación y/o a los tenedores de Acciones Ordinarias en conexión con la Opción excederá \$525.000.000.

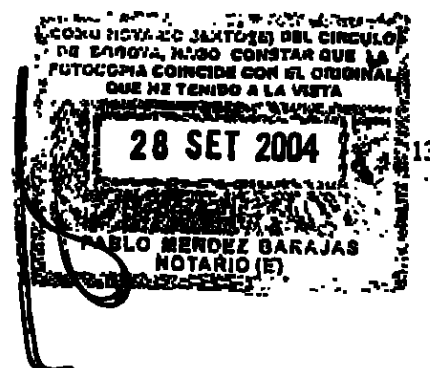
(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK, Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción (y cualquier otra cantidad pagadera según la Sección 3.4 del Acuerdo de Gobierno), incluyendo, sin limitación, todas las acciones requeridas para que GSK, Glaxo y sus afiliadas lleven a cabo sus obligaciones respectivas bajo la Sección 3.4 del Acuerdo de Gobierno.

6. Procedimientos.

(a) Pago. (i) En el evento en que la Opción sea ejercida por GSK, la corporación depositará o hará que se deposite el Precio de Opción agregado (en cada caso, junto con dividendos acumulados y no pagados a la fecha) ante el Depositario, en fideicomiso para el pago y emisión a los tenedores de Acciones Ordinarias, y entrega de instrucciones escritas irrevocables autorizando al Depositario para que aplique dicho depósito únicamente para el pago del Precio de Opción. La corporación depositará el Precio de Opción agregado y cualquier dividendo declarado y no pagado; (x) en o antes del segundo Día Hábil antes de la Fecha de la Opción, si GSK tiene clasificaciones de crédito a corto plazo de no

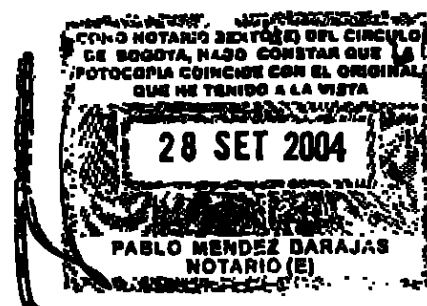


menos de A-1 de los servicios de Standard & Poor's Ratings Services ("S&P") y no menos de P-1 de Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") en el momento en que GSK dé la notificación de su intención de ejercer la Opción según la Sección C.4 de este Artículo IV, o (y) en o antes de que la fecha de cualquier Notificación de Opción se envíe o dé primero, si las clasificaciones de crédito a corto plazo de GSK son menos que A-1 según S&P o menos que P-1 según Moody's en el momento en que GSK dé su notificación según la Sección C.4 de este Artículo IV (la "Fecha de Depósito del Precio de Opción"), siempre y cuando que la corporación haya recibido el Precio de Opción agregado de GSK o Glaxo al menos un Día Hábil antes de la Fecha de Depósito del Precio de Opción. A cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias se le pagará el Precio de Opción por sus acciones de Acciones Ordinarias dentro de los tres Días Hábles después de entregar el certificado o certificados que representan dichas acciones al Depositario junta con una carta de transmisión debidamente ejecutada que cubra dichas acciones; siempre y cuando, sin embargo, la consideración pagadera a un tenedor una opción, garantía, derecho u otro valor descrito en la Sección 3.3 del Acuerdo de Gobierno se pagará en la fecha de conversión, ejercicio o cambio de dicha opción, garantía, derecho o valor. Las instrucciones escritas de la corporación al Depositario pueden proporcionar que cualquier depósito que permanezca sin reivindicar, en la expiración de los dos años después de la fecha fijada para la Opción, por el tenedor de cualquier acción de las Acciones Ordinarias sujetas a que la Opción sea, sujeta a la ley que aplica, devuelta a la corporación y revertida a los fondos generales de la corporación, después de dicha devolución el tenedor no tendrá ninguna reivindicación contra el Depositario pero tendrá una reivindicación como un acreedor no asegurado contra la corporación por el Precio de Opción junto con los dividendos acumulados y no pagados en dicha fecha de redención, sin intereses; siempre y cuando, sin embargo, dicho período de dos años se extienda respecto de un tenedor de



opciones, garantías, derechos o valores descrito en la Sección 3.3 del Acuerdo de Gobierno hasta dicho momento en que el período de tiempo para convertir, ejercer o cambiar dichas opciones, garantías, derechos o valores haya pasado. La Opción de Notificación habiendo sido dada debidamente, o habiendo sido el Depositario debidamente autorizado por la corporación para dar dicha notificación, y habiendo sido el Precio de Opción (junto con los dividendos acumulados y no pagados a dicha fecha de redención) depositado, todo como se dijo anteriormente, entonces todas las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales dicho depósito haya sido hecho según el ejercicio de la Opción no se considerarán, ya sea que la fecha fijada para la Opción haya ocurrido o los certificados para dichas acciones de las Acciones Ordinarias hayan sido renunciadas para cancelación, en manos del público para ningún propósito, y todos los derechos respecto a dichas acciones cesarán y terminarán, excepto el derecho de los tenedores de dichas acciones para recibir, de dicho depósito en fideicomiso, en la fecha de redención, el Precio de Opción (junto con los dividendos acumulados y no pagados en dicha fecha de redención, a que tienen derecho, sin intereses. La Compañía emitirá a GSK (o a su Afiliada designada), en la Fecha de Opción según se especifica en la Notificación de Opción, un número de acciones emitidas debidamente autorizadas y válidamente emitidas de las Acciones Ordinarias Clase A iguales al número de acciones de Acciones Ordinarias adquiridas por el presente por la Compañía a la cancelación de las Acciones Ordinarias sujetas a la Opción.

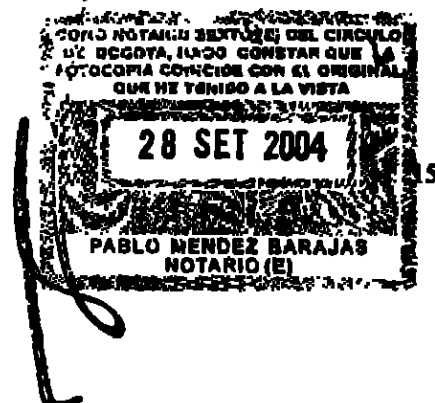
(ii) Oportunamente después del final del Período de Opción, la corporación depositará o hará que se deposite ante el Depositario los fondos y acciones en cantidades suficientes para pagar el Precio de Opción para todas las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida de manera apropiada y para lo cual los certificados que representan



dichas acciones, junto con una Notificación de Opción debidamente ejecutada, han sido entregados al Depositario. Cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias que ha ejercido la Opción apropiadamente, y que ha entregado las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha ejercido la Opción, junto con una Notificación de Opción debidamente ejecutada, le serán pagadas y emitidas al Precio de Opción oportunamente después del final del Período de Opción. Un nuevo certificado que represente las acciones de las Acciones Ordinarias no sujetas a la Opción serán emitidas al tenedor de dichas acciones. La corporación emitirá a GSK (o a su Afiliada designada), en la fecha de cancelación de las Acciones Ordinarias redimidas por la Compañía según la Opción (fecha que no será posterior a los cinco Días Hábiles después del Período de Opción), un número de acciones debidamente autorizadas y válidamente emitidas de las Acciones Ordinarias Clase A igual al número de acciones de las Acciones Ordinarias adquiridas por el presente por la Compañía.

(iii) Cualquier Depositario seleccionado por la corporación tendrá clasificaciones de crédito a corto plazo de no menos de A-1 de S&P y no menos de P-1 de Moody's, y tendrá clasificaciones de crédito a largo plazo de no menos de AA de S&P y no menos de Aa2 de Moody's. El Depositario invertirá cualquiera y todos los fondos de acuerdo con esta Sección en valores del gobierno de los Estados Unidos a corto plazo y distribuirá cualquier ingreso de dichas inversiones a GSK o Glaxo cuando se le solicite.

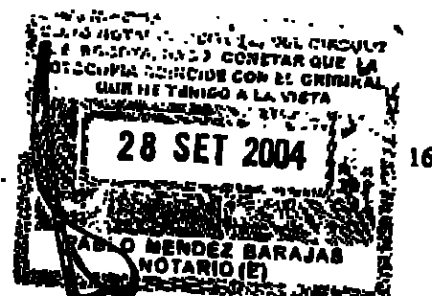
(iv) Las acciones de las Acciones Ordinarias para ser redimidas de cada accionista según la Opción o la Opción, según sea el caso, se redimirán pro-rata respecto al número de acciones representadas por cada certificado que tiene dicho accionista.



(v) La corporación usará únicamente los fondos recibidos por GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción de Compra o la Opción de Venta, según sea el caso.

(b) Acciones Redimidas. Todas las acciones de las Acciones Ordinarias redimidas por la corporación según la Opción de Compra o la Opción de Venta, según sea el caso, se retirarán y cancelarán oportunamente después de la redención de las mismas y no podrán reemitirse.

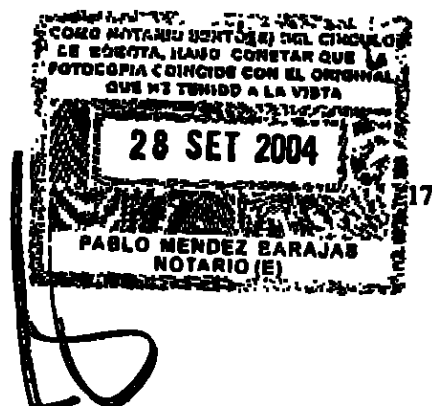
7. Incumplimiento. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, si, antes del último día del Período de Opción, (i) la corporación presentara una recurso voluntario de bancarota, o buscara reorganización, para efectuar un plan u otro arreglo con acreedores o cualquier otra compensación bajo la ley Bankruptcy Reform Act, Título 11 del Código de los Estados Unidos, según se ha enmendado o recodificado de tiempo en tiempo (el "Código de Bancarota"), o bajo cualquier otra ley estatal o federal que otorgue compensación a los deudores, ya sea que esté vigente ahora o después, o (ii) cualquier recurso o procedimiento involuntario según el Código de Bancarota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique relacionada con la bancarota, reorganización u otra compensación a los deudores que se registre o comience contra la corporación y la misma no se ha dado por terminada después de treinta días, o la corporación presentara una respuesta admitiendo la jurisdicción del tribunal y las alegaciones importantes de cualquier recurso involuntario, o (iii) a la corporación se le adjudicara una bancarota, o una orden de compensación registrada por parte de cualquier tribunal o jurisdicción competente bajo el Código de Bancarota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique en relación con la bancarota, reorganización u otra compensación para deudores, entonces, y a la ocurrencia



de dicho evento (un "Evento de Insolvencia"), sin notificación de ninguna clase, la Opción se convertirá de inmediato en ejercible por parte de los tenedores de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta hasta el final del Período de Opción.

8. Conversión Opcional. Cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de (i) la fecha de redención de las Acciones Ordinarias según la Opción o (ii) el cierre de negocios del último día del Período de Opción (en cualquier caso, la "Fecha de Terminación de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta"), se convertirá, después de la solicitud escrita del tenedor de las Acciones Ordinarias Clase A, en una acción de las Acciones Ordinarias de acuerdo con los términos y condiciones expresados a continuación. Todas las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A convertidas por esta corporación según esta Sección C.8 se retirarán y cancelarán. Ninguna acción de las Acciones Ordinarias Clase A se emitirá después de la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta.

(a) Mecánica de Conversión. Antes de que un tenedor de Acciones Ordinarias Clase A tenga derecho a convertir voluntariamente las mismas en acciones de las Acciones Ordinarias, él o ella debe entregar el certificado o certificados de las mismas, debidamente endosado, en la oficina de esta corporación o de un agente de transferencia para las Acciones Ordinarias Clase A, y dará notificación escrita a esta corporación en su oficina corporativa principal, de la elección de convertir las mismas y expresará ahí el nombre o nombres al cual el certificado o certificados para la emisión de las acciones de las Acciones Ordinarias se debe emitir. Esta corporación, tan pronto como sea posible, emitirá y entregará en dicha oficina a dicho tenedor de las Acciones Ordinarias Clase A, o al nominatario o nominatarios de dicho tenedor, un



certificado o certificados para el número de acciones de las Acciones Ordinarias a quien dicho tenedor tenga derecho como se mencionó anteriormente. Dicha conversión se considerará que se ha hecho inmediatamente antes del cierre de negocios en la fecha de dicha entrega de las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A para ser convertidas, y la persona o personas con derecho a recibir las acciones de las Acciones Ordinarias que se emitan a la conversión serán tratadas para todos los propósitos como el tenedor o los tenedores registrados de dichas acciones de las Acciones Ordinarias desde esa fecha.

(b) Reservación de Acciones. La corporación proporcionará, libre de derechos de prioridad, de sus acciones autorizadas pero no emitidas, o de las acciones que se mantienen en tesorería, acciones suficientes de las Acciones Ordinarias para proporcionar la conversión de todas las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A emitidas y en manos del público después de la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta. Los acuerdos de la corporación de que todas las acciones de las Acciones Ordinarias que se puedan emitir a la conversión de las Acciones Ordinarias Clase A estarán después de la emisión completamente pagadas y no evaluables por parte de la corporación y libres de todo impuesto, gravamen y cargos respecto a la emisión de las mismas. La corporación además acuerda que, si a la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta las Acciones Ordinarias se presentarán en la Bolsa de Valores de Nueva York o en cualquier otra bolsa de valores nacional o en el NASDAQ National Market System, la corporación buscará, si lo permiten las reglas de dicha bolsa, presentar en dicha bolsa o en el NASDAQ National Market System, según sea el caso, todas las acciones de las Acciones Ordinarias, incluyendo aquellas que se emitan después de la conversión de las Acciones Ordinarias Clase A.



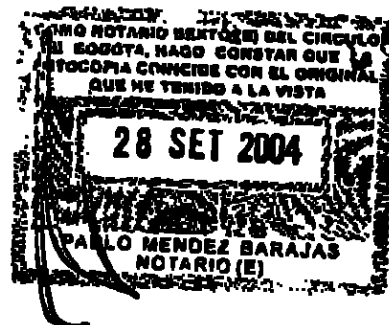
9. Leyenda. Cada certificado que representa acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la siguiente leyenda:

"Las acciones de las Acciones Ordinarias representadas por el presente están sujetas a (i) redención a opción de la corporación durante el periodo, al precio y en los términos y condiciones especificados en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de la corporación y (ii) una opción de parte del tenedor, bajo ciertas circunstancias, para requerir que la corporación redima dichas acciones de las Acciones Ordinarias, al precio y en los términos y condiciones especificados en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de la corporación. Después de la redención, las acciones redimidas representadas por este certificado cesarán de estar en manos del público para todos los propósitos y el tenedor de las mismas tendrá derecho a recibir únicamente el precio de redención por dichas acciones, sin intereses".

10. Derecho a Votar para la Elección de Directores/Tamaño de la Junta.

(a) Hasta dicho tiempo, en que (i) el Interés del Porcentaje de GSK (según se define en el Acuerdo de Gobierno) haya caído por debajo del 15%, o (ii) directamente como resultado de una venta u otra disposición de GSK de las Acciones Votantes (según se define en el Acuerdo de Gobierno), el Interés del Porcentaje de GSK haya caído por debajo del 19%, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director.

(b) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 35.1% o mayor y menor a 50.1% durante el Período Interino (según se define en el



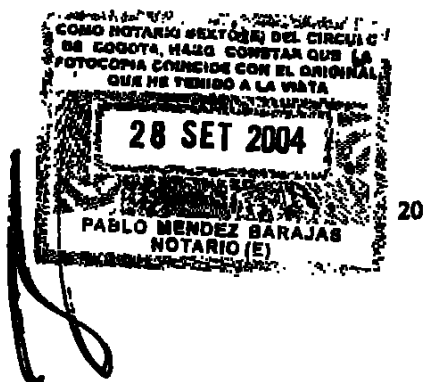
Acuerdo de Gobierno), los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director y (ii) que el número de Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) igual al Interés del Porcentaje de GSK multiplicado por el número total de Directores Independientes (siendo dicho número redondeado al número entero más cercano).

(c) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50.1% o mayor, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tengan derecho a elegir (i) ese número de directores igual a una tercera parte del número total de directores que en ese momento conforman la Junta y (ii) ese número de Directores Independientes igual a la mitad del número total de Directores Independientes.

(d) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50.1% o mayor, el número autorizado de directores en la Junta no será menor a nueve, o ningún número mayor que sea divisible por tres.

(e) En el caso en que un director elegido según los párrafos (a), (b) y (c) de esta Sección 10, cada director será nominado de acuerdo con los procedimientos expresados en el Acuerdo de Gobierno y tendrá las calificaciones requeridas por el Acuerdo de Gobierno.

11. Ciertas Definiciones. Para los propósitos de este Artículo IV, Sección C, los siguientes términos tendrán el siguiente significado:

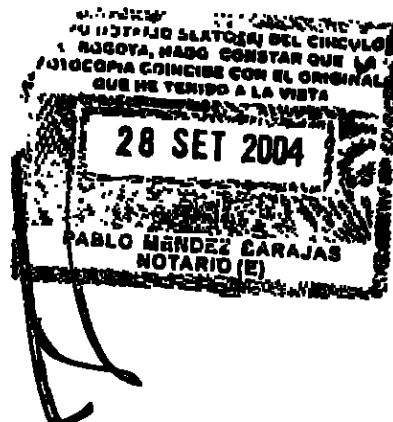


(a) "Afiliado" tendrá el significado adscrito a él en el Acuerdo de Gobierno.

(b) "Día Hábil" significa cualquier día que no es un sábado, domingo o festivo.

(c) "Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta" significa (i) todas las acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público que no están sujetas a recompra por la Compañía según un plan de compensación de los empleados, funcionarios, directores o consultores desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso, (ii) todas las acciones de las Acciones Ordinarias sujetas a emisión al ejercicio de opciones para adquirir las Acciones Ordinarias otorgadas según un plan de compensación de los empleados, funcionarios, directores o consultores que están o serán completamente fijados desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso, (iii) todas las acciones de las Acciones Ordinarias sujetas a emisión al ejercicio, cambio o conversión de garantías, valores intercambiables o convertibles (fuera de cualquiera de dichas opciones descritas en la cláusula (ii) que son por sus términos ejercibles, intercambiables o convertibles desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso.

(d) "Cambio en el Control" significa una liquidación, disolución o terminación de esta corporación y se considerará ocasionado por, o que incluye (i) la adquisición de esta corporación por otra entidad por medio de una transacción o serie de transacciones relacionadas (Incluyendo, sin limitación, una reorganización, fusión o consolidación) que resulte en la transferencia de cincuenta por ciento (50%) o más del poder de votación en manos del público de



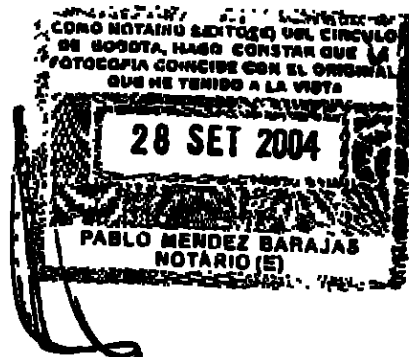
esta corporación; o (ii) una venta de todos o sustancialmente todos los activos de esta corporación.

(e) "Depositorio" significa el banco o fiduciaria que tiene capital combinado, excedente y ganancias no divididas de al menos \$500.000.000 que es designado por la corporación para que sirva como agente para el propósito de recibir certificados que representen las acciones de las Acciones Ordinarias al ejercicio de la Opción de Compra o de la Opción de Venta, según sea el caso, y distribuir el Precio de la Opción de Compra o el Precio de la Opción de Venta de ellas, según sea el caso.

(f) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita que elige tener acciones de las Acciones Ordinarias redimidas por la corporación según el ejercicio de la Opción.

(g) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita de la corporación a los tenedores de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de (i) los derechos de dicho tenedor para ocasionar que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias durante el Período de Opción, (ii) la fecha del comienzo y terminación del Período de Opción, (iii) el Precio de Opción, (iv) la identidad y dirección del Depositorio y (v) las instrucciones en cuanto a cómo ejercer la Opción. La Notificación de la Opción cumplirá, en todo aspecto, con los requerimientos de la ley Securities Exchange Act.

(h) "Período de Opción" significa, sujeto a la Sección C.5(b) de este Artículo IV, el período que comienza el 1 de agosto de 2007 y termina al cierre del negocio el treintavo Día Hábil después o en dicha fecha según se



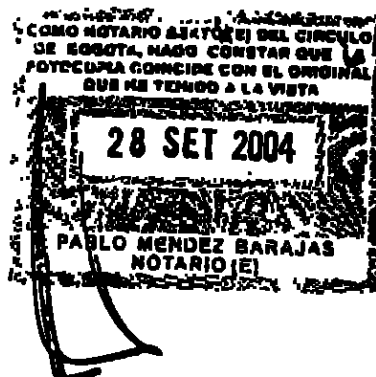
disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act o la ley Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act de 1976; siempre y cuando, que en el evento de aceleración del Período de Opción según la Sección C.7 de este Artículo IV, el Período de Opción será el período que comienza tan pronto como sea posible siguiendo la fecha de la ocurrencia del Evento de Insolvencia que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento diez días después de dicha fecha) y terminando al cierre del negocio del Día Hábil sesenta después o dicha fecha después según se disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act.

(i) Ley "Securities Exchange Act" significará la ley "Securities Exchange Act" de 1934, según se enmendó, y las reglas y regulaciones promulgadas bajo ella.

(j) "Cambio Calificado en Transacción de Control" significará un Cambio en el Control de la Compañía aprobado por una mayoría de Directores Independientes y consumado antes del 1 de julio de 2007 que resulta en el pago o emisión de valores antes de dicha fecha de efectivo o valores con un valor en el mercado justo antes de dicha fecha (según se determina de buena fe por una mayoría de la Junta) igual a o mayor a \$12.50 por acción de las Acciones Ordinarias (ajustadas de manera apropiada para tener en cuenta dividendos de acciones, divisiones de acciones, recapitalizaciones y otros semejantes).

12. La Opción de Compra y la Opción de Venta No Cambian en el Control; Cambio Calificado en Transacción de Control.

(a) No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV de este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo, las transacciones para ser



Folio 53 y 54
tarjetas
a
extracto publ. Folios 51 y 52



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100

52

Expediente No		054027	No de Folio
Item		No de unidades	52
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES	1	
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

53

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P-142-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/34444	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/10/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/10/2002
Solicitante THERAVANCE, INC.		

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

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

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

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

4-AMINO-1-(PIRIDILMETIL)PIPERIDINA SUSTITUIDAS COMO RECEPTORES DE ANTAGONISTAS

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 03/34444**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 40-43
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicaciones 40-43, están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

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

VER HOJA ADICIONAL

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
1-10, 45-81 (parcialmente), 11-16, 22-24, 27, 28, 82-91(completamente)
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

5

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/210

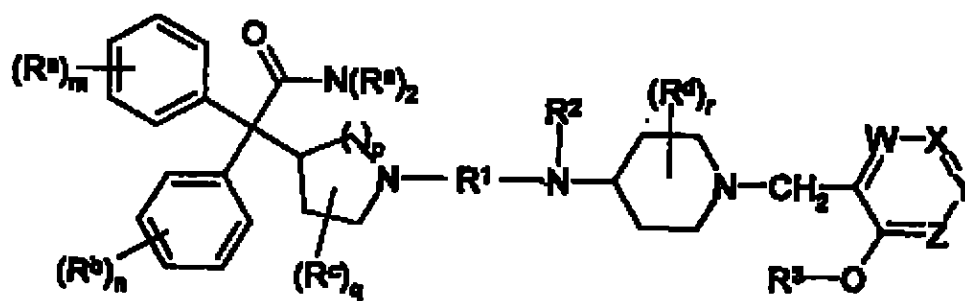
Continuación de la Casilla I.1

Aunque la reivindicaciones 40-43, están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.

5

Casilla III RESUMEN DEL TEXTO (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

Esta invención provee 4-amino-1-(pírdilmetil)piperidina y compuestos relacionados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles como antagonistas del receptor muscarínico. Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, procesos e intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos; y métodos para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por el receptor muscarínico, tales como vejiga sobreactiva, síndrome de intestino irritable y enfermedad obstructiva crónica, usando tales compuestos,



I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/34444

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D401/14 A61K31/4545 A61P13/10

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 2002/049195 A1 (MAMMEN MATHAI ET AL) 25 de Abril de 2002 (2002-04-25) Tabla E con L2=A552 (ver definición sobre página 35) —	1, 34-40, 42-44, 46,48

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

'L' documento que pueda arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

4 de Junio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18.06.2004

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Diederer, J

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/34444

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 2002049195	A1	25-04-2002	US	2004054187 A1	18-03-2004
			AU	1951801 A	18-06-2001
			AU	2067401 A	18-06-2001
			BR	0015963 A	06-08-2002
			CA	2392028 A1	14-06-2001
			CA	2392030 A1	14-06-2001
			CN	1407970 T	02-04-2003
			CZ	20021830 A3	16-10-2002
			EP	1235803 A1	04-09-2002
			EP	1235802 A1	04-09-2002
			HU	0203677 A2	28-03-2003
			JP	2003516390 T	13-05-2003
			JP	2003516391 T	13-05-2003
			NO	20022683 A	02-07-2002
			NZ	518722 A	26-03-2004
			SK	7982002 A3	03-12-2002
			WO	0142213 A1	14-06-2001
			WO	0142212 A1	14-06-2001
			US	6693202 B1	17-02-2004
			US	2004029919 A1	12-02-2004

PATENT COOPERATION TREATY

59 9i
RECEIVED

JUN 22 2004

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

THERAVANCE, INC.
Attn. Hagenah, Jeffrey A.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year)

18/06/2004

Applicant's or agent's file reference

P-142-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/34444

International filing date
(day/month/year)

29/10/2003

Applicant

THERAVANCE, INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Eva Bleijbe

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

Article 19 Amend, by Amy Due, 8/18/04
Daccino + as two 7/18/04

6

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 18. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the International application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the International application and the amended claims.

It must be in the language in which the International application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the International search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the International search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for International preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 82.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the International application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-142-PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/34444	International filing date (day/month/year) 29/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/10/2002
Applicant THERAVANCE, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SUBSTITUTED 4-AMINO-1-(PYRIDYLMETHYL) PIPERIDINE AS MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US 03/34444

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 40-43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 40-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 40-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

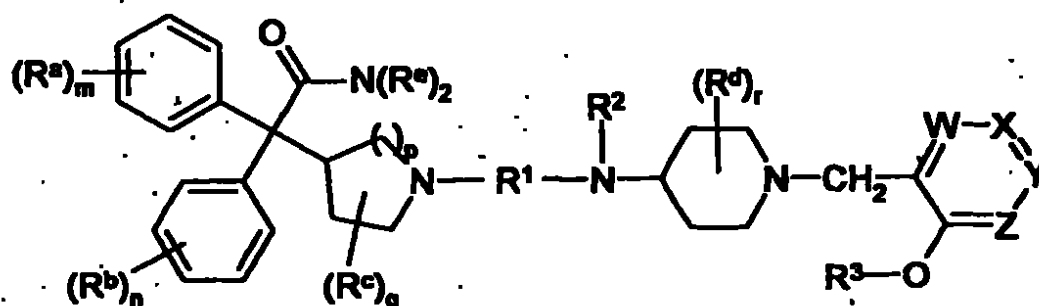
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal application No.

PCT/UB 03/34444

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

This invention provides 4-amino-1-(pyridylmethyl)piperidine of Formula I and related compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful as muscarinic receptor antagonists. This invention also provides pharmaceutical compositions containing such compounds; processes and intermediates useful for preparing such compounds; and methods for treating disease conditions mediated by muscarinic receptors, such as overactive bladder, irritable bowel syndrome and chronic obstructive pulmonary disease, using such compounds.



I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

66
International Application No
PC1/US 03/34444A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 A61K31/4545 A61P13/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/049195 A1 (MAMMEN MATHAI ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25) Table E with L2=A552 (see definition on page 35)	1, 34-40, 42-44, 46, 48

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

4 June 2004

Date of mailing of the international search report

18. 06. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/US 03/34444

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002049195 A1	25-04-2002	US 2004054187 A1	18-03-2004
		AU 1951801 A	18-06-2001
		AU 2067401 A	18-06-2001
		BR 0015963 A	06-08-2002
		CA 2392028 A1	14-06-2001
		CA 2392030 A1	14-06-2001
		CN 1407970 T	02-04-2003
		CZ 20021830 A3	16-10-2002
		EP 1235803 A1	04-09-2002
		EP 1235802 A1	04-09-2002
		HU 0203677 A2	28-03-2003
		JP 2003516390 T	13-05-2003
		JP 2003516391 T	13-05-2003
		NO 20022683 A	02-07-2002
		NZ 518722 A	26-03-2004
		SK 7982002 A3	03-12-2002
		WO 0142213 A1	14-06-2001
		WO 0142212 A1	14-06-2001
		US 6693202 B1	17-02-2004
		US 2004029919 A1	12-02-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

21 de Mayo de 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/041806 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/034444

(22) Fecha de Registro Internacional: 29 de Octubre de 2003
(29.10.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/422,229 30 de Octubre de 2002 (30.10.2002) US
60/486,483 11 de Julio de 2003 (11.07.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto los EU): THERAVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (para EU solamente): MAMMEN, Mathai [CA/US]; 5 Barcelona Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). WILSON, Richard [GB/US]; 5227 Coach Drive, El Sobrante, CA 94803 (US). CHEN, Yan [US/US]; 1421 Bellevue Avenue #201, Burlingame, CA 94010 (US). DUNHAM, Sarah [US/US]; 124 Hillside Avenue, San Rafael, CA 94901 (US). HUGHES, Adam [GB/US]; 1910 Greenwich Street #3, San Francisco, CA 94123 (US). HUSFELD, Craig [US/US]; 3811 Farm Hill Boulevard Redwood City, CA 94061 (US). JI, Yu-Hua [CN/US]; 700 Freeport Lane Redwood City, CA 94065 (US). LI, Li [CN/US]; 808 Trenton Drive Sunnyvale, CA 94087 (US). MISCHKI, Trevor [CA/US]; 1445 Bellevue Avenue, Apt. 5, Burlingame, CA 94010 (US). STERGIADIS, Ioanna [US/US]; 1515 Sutter Street, Apt. 325 San Francisco, CA 94109 (US).

(74) Agentes: HAGENAH, Jeffrey, A. et al.; THERAVANCE, INC., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

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

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado bajo la recepción de este reporte.

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

(54) Título: "4-AMINO-1-(PIRIDILMETIL)PIPERIDINA SUSTITUIDAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS"

(57) Resumen: Esta invención provee 4-amino-1-(piridilmetil) piperidina y compuestos relacionados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles como antagonistas del receptor muscarínico. Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, procesos e intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos; y métodos para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por el receptor muscarínico, tales como vejiga sobreactiva, síndrome de intestino irritable y enfermedad obstructiva crónica, usando tales compuestos.

69 si

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 May 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/041806 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/00

WMISCHKI, Trevor [CA/US]; 1445 Bellevue Avenue, Apt. 5, Burlingame, CA 94010 (US). STERGIADIS, Ioanna [US/US]; 1515 Sutter Street, Apt. 325, San Francisco, CA 94109 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/034444

(22) International Filing Date: 29 October 2003 (29.10.2003)

(74) Agents: HAGENAH, Jeffrey, A. et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60422,229 30 October 2002 (30.10.2002) US
60486,483 11 July 2003 (11.07.2003) US

(81) Designated States (*national*): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): THER-
AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South
San Francisco, CA 94080 (US).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Rusian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MAMMEN, Mathai [CA/US]; 5 Barcelona Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). WILSON, Richard [GB/US]; 5227 Coach Drive, El Sobrante, CA 94803 (US). CHEN, Yan [US/US]; 1421 Bellevue Avenue, #201, Burlingame, CA 94010 (US). DUNHAM, Sarah [US/US]; 124 Hillside Avenue, San Rafael, CA 94901 (US). HUGHES, Adam [GB/US]; 1910 Greenwich Street #3, San Francisco, CA 94123 (US). HUSFELD, Craig [US/US]; 3811 Farm Hill Boulevard, Redwood City, CA 94061 (US). JI, Yu-Hua [CN/US]; 700 Freepoint Lane, Redwood City, CA 94065 (US). LI, Li [CN/US]; 808 Trenton Drive, Sunnyvale, CA 94087 (US).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: SUBSTITUTED 4-AMINO-1-(PYRIDYLMETHYL)PIPERIDINE AND RELATED COMPOUNDS

(57) Abstract: This invention provides 4-amino-1-(pyridylmethyl)piperidine and related compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful as muscarinic receptor antagonists. This invention also provides pharmaceutical compositions containing such compounds; processes and intermediates useful for preparing such compounds; and methods for treating disease conditions mediated by muscarinic receptors, such as overactive bladder, irritable bowel syndrome and chronic obstructive pulmonary disease, using such compounds.



WO 2004/041806 A2

34

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN CAMBIO

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

Para:
HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
2 de Febrero de 2005 (02.02.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-142-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2003/34444

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
29 de Octubre de 2003 (29.10.03)

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

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

Nombre y Dirección DUNHAM, Sarah 124 Hillside Avenue San Rafael, CA 94901 Estados Unidos de América	Pais de Nacionalidad US	Pais de Residencia US
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleprinter	

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

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

Nombre y Dirección DUNHAM, Sarah 10 Hawksburn Road South Yarra 3141 Victoria Australia	Pais de Nacionalidad US	Pais de Residencia US
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleprinter	

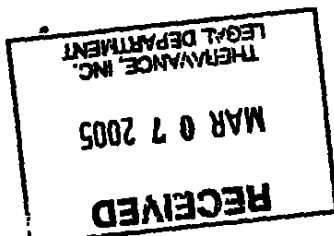
3. Otras observaciones, si fuese necesario:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsímile No.: (41-22) 338.90.90	Funcionario autorizado Marianne ROUX (Fax 338 9090) Teléfono No.: (41-22) 338 9574
---	--

72



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2003/034444

71

5

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 02 February 2005 (02.02.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-142-PCT	
International application No. PCT/US2003/034444	International filing date (day/month/year) 29 October 2003 (29.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address DUNHAM, Sarah 124 Hillside Avenue San Rafael, CA 94901 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

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

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

Name and Address DUNHAM, Sarah 10 Hawksburn Road South Yarra 3141 Victoria Australia	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Authorized officer Marianne ROUX (Fax 338 9090) Telephone No. (41-22) 338 9574
--	--

73

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO

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

Fecha de envío por correo (día/mes/año) 1 de Febrero de 2005 (01.02.2005)
Archivo de referencia del solicitante o agente P-142-PCT
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/34444

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
29 de Octubre de 2003 (29.10.03)

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

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

Nombre y Dirección MISCHKI, Trevor 1445 Bellevue Avenue, Apt. 5 Burlingame, CA 94010 Estados Unidos de América	País de Nacionalidad US	País de Residencia US
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleprinter	

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

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

Nombre y Dirección MISCHKI, Trevor 1353 Ambridge Way Ottawa, Ontario K2C 3T3 Canadá	País de Nacionalidad US	País de Residencia US
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleprinter	

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsímile No.: (41-22) 338.90.90	Funcionario autorizado Marianne ROUX (Fax 338 9090) Teléfono No.: (41-22) 338 9574
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

73 si

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

RECEIVED

FEB 10 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2005 (01.02.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-142-PCT	
International application No. PCT/US2003/034444	International filing date (day/month/year) 29 October 2003 (29.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address MISCHKI, Trevor 1445 Bellevue Avenue, Apt. 5 Burlingame, CA 94010 United States of America	State of Nationality CA	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

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

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

Name and Address MISCHKI, Trevor 1353 Ambridge Way Ottawa, Ontario K2C 3T3 Canada	State of Nationality CA	State of Residence CA
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Marianne ROUX (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Telephone No. (41-22) 338 9674

75

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO

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

Para:

HAGENA, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
9 de Marzo de 2005 (09.03.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-142-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2003/34444

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
29 de Octubre de 2003 (29.10.03)

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

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

Nombre y Dirección

CHEN, Yan
1421 Bellevue Avenue, #201
Burlingame, CA 94010
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleprinter

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

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

Nombre y Dirección

CHEN, Yan
1421 Bellevue Avenue, #201
Burlingame, CA 94010
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
CN

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleprinter

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

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

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

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

Facsímil No.: (41-22) 338.90.90

Funcionario autorizado
Marianne ROUX (Fax 338 9090)

Teléfono No.: (41-22) 338 9574

PATENT COOPERATION TREATY

75

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

RECEIVED

MAR 22 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year)

09 March 2005 (09.03.2005)

Applicant's or agent's file reference

P-142-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2003/034414

International filing date (day/month/year)

29 October 2003 (29.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

CHEN, Yan
1421 Bellevue Avenue, #201
Burlingame, CA 94010
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

CHEN, Yan
1421 Bellevue Avenue, #201
Burlingame, CA 94010
United States of America

State of Nationality

CN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Facsimile No. (41-22) 338 60 90

Authorized officer

Marianne ROUX (Fax 338 9090)

Telephone No. (41-22) 338 9574

27

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-04-26-207 de un documento escrito en inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucía Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Expediente Abogado No. P-142 PCT

OFICINA INTERNACIONAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL (WIPO)

En relación con la Solicitud de Patente de

THERAVANCE, INC

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/034444
Fecha Presentación Internacional 29 Octubre del 2003 (29.10.2003)

Para: PIPERIDINA SUSTITUIDA 4-AMINO-1 (PIRIDILMETIL) COMO
ANTAGONISTAS RECEPTORES MUSCARINICOS

SOLICITUD PARA CAMBIO DE DIRECCION PARA SOLICITANTE/INVENTOR
BAJO EL PCT REGLA 92^{bis}

Oficina Internacional WIPO
34 Chemin des Colombettes
Ginebra
SUIZA

Señores,

En virtud del presente los solicitantes requieren el registro de un cambio de la dirección para Solicitante/Inventor Adam HUGHES en la Solicitud Internacional antes identificada bajo el PCT Regla 92^{bis}

Sírvase cambiar la dirección a: 1221 Judson Street
Belmont, California 94002
Estados Unidos de América

77

Si la Oficina Internacional tiene alguna pregunta, mucho agradeceríamos una llamada telefónica o un facsímil al agente suscrito de los Solicitantes.

Cordialmente,
THERAVANCE, INC.

Fecha: Marzo 16, 2005

Por (firma ilegible)
Jeffrey A. Hagenah, Ph. D., Esq
Registro No. 35,175

THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-6000
Fax : (650) 808-6078

Traducido a mi mejor leal saber y entender, de la cual se deja copia para futura referencia.


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

77

**THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)**

In re Patent Application of

THERAVANCE, INC.

International Application No.: **PCT/US2003/034444**

International Filing Date: **29 October 2003 (29.10.2003)**

For: **SUBSTITUTED 4-AMINO-1-(PYRIDYLMETHYL) PIPERIDINE AS MUSCARINIC
RECEPTOR ANTAGONISTS**

**REQUEST TO CHANGE ADDRESS FOR APPLICANT/INVENTOR
UNDER PCT RULE 92^{bis}**

International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
Geneva
SWITZERLAND

Sir:

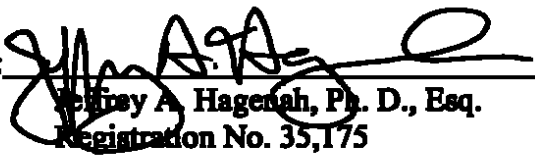
Applicants hereby request the recording of a change to the address for
Applicant/Inventor Adam HUGHES in the above-identified International Application
under PCT Rule 92^{bis}.

Please change the address to: 1221 Judson Street
Belmont, California 94002
United States of America

Should the International Bureau have any questions, a telephone call or facsimile to
the undersigned agent for the Applicants would be most appreciated.

Respectfully submitted,
THERAVANCE, INC.

Date: March 16, 2005

By: 

Jeffrey A. Hagedah, Ph. D., Esq.
Registration No. 35,175

THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-6000
Fax: (650) 808-6078

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-04-26-208 de un documento escrito en inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Expediente Abogado No. P-142 PCT

OFICINA INTERNACIONAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL (WIPO)

En relación con la Solicitud de Patente de

THERAVANCE, INC

Solicitud Internacional No. **PCT/US2003/034444**
 Fecha Presentación Internacional **29 Octubre del 2003 (29.10.2003)**

Para: PIPERIDINA SUSTITUIDA 4-AMINO-1 (PIRIDILMETIL) COMO ANTAGONISTAS RECEPTORES MUSCARINICOS

SOLICITUD PARA CAMBIO DE DIRECCION PARA SOLICITANTE/INVENTOR
BAJO EL PCT REGLA 92^{bis}

Oficina Internacional WIPO
 34 Chemin des Colombettes
 Ginebra
 SUIZA

Señores,

En virtud del presente los solicitantes requieren el registro de un cambio de la dirección para Solicitante/Inventor Yan CHEN en la Solicitud Internacional antes identificada bajo el PCT Regla 92^{bis}

Sírvase cambiar su nacionalidad a CHINA

81

Si la Oficina Internacional tiene alguna pregunta, mucho agradeceríamos una llamada telefónica o un facsímil al agente suscrito de los Solicitantes.

Cordialmente,

THERAVANCE, INC.

Fecha: Marzo 3, 2005

Por (firma ilegible)
Jeffrey A. Hagenah, Ph. D., Esq
Registro No. 35,175
Tel: (650) 808-6406

THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-6000
Fax : (650) 808-6078

Traducido a mi mejor leal saber y entender de la cual se deja copia para futura referencia.

Salvador Gariga
SALVADOR LUCIA ARCHINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1573/88 MINJUSTICIA

SR

**THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)**

In re Patent Application of

THERAVANCE, INC.

International Application No.: **PCT/US2003/034444**

International Filing Date: **29 October 2003 (29.10.2003)**

For: **SUBSTITUTED 4-AMINO-1-(PYRIDYLMETHYL) PIPERIDINE AS MUSCARINIC
RECEPTOR ANTAGONISTS**

**REQUEST TO CHANGE NATIONALITY FOR APPLICANT/INVENTOR
UNDER PCT RULE 92^{bis}**

International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
Geneva
SWITZERLAND

Sir:

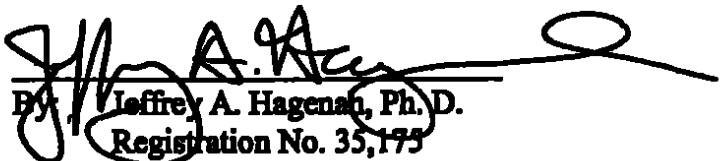
Applicants hereby request the recording of a change to the nationality for
Applicant/Inventor Yan CHEN in the above-identified International Application
under PCT Rule 92^{bis}.

Please change her nationality to: **CHINA**

Should the International Bureau have any questions, a telephone call or facsimile to
the undersigned agent for the Applicants would be most appreciated.

Respectfully submitted,
THERAVANCE, INC.

Date: March 3, 2005


By Jeffrey A. Hagenah, Ph.D.
Registration No. 35,175
Tel: (650) 808-6406

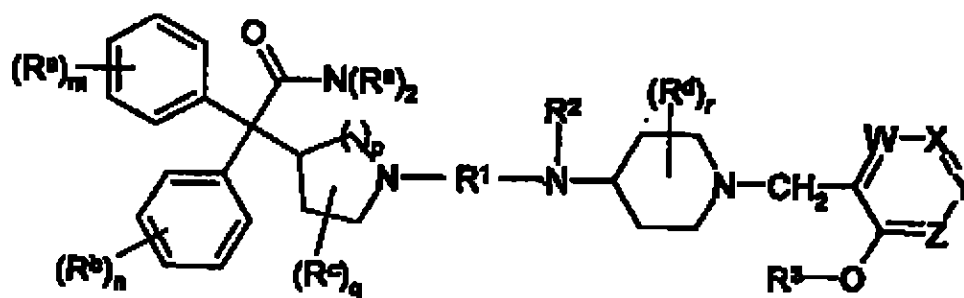
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Tel: (650) 808-6000
Fax: (650) 808-6078

83

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:

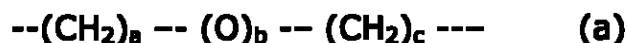


I

en donde

W , X , Y y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de CH , CR^4 , N y $N \square O$; siempre y cuando al menos uno, y no más de dos de W , X , Y y Z son N o $N \square O$;

R^1 es un grupo de formula (a);



En donde cada grupo $-CH_2-$ en la formula (a) y el grupo $-CH_2-$ entre el átomo de nitrógeno de la piperidina y el anillo que contiene a W , X , Y y Z en la formula I, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-2} y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

R^2 es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2-R^5$ y $-(CH_2)_x-R^6$; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2-R^7$ y $-(CH_2)_Y-R^8$; en donde cada grupo alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^4 es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^3$ y halo; o dos grupos R^4 adyacentes están unidos para formar alqueno C_{3-6} , $-O-(alquenoC_{2-4})-$, $-O-(alquenoC_{1-4})-O-$, $-(O)C-CH=CH-$ o $-CH=CH-C(O)-$; o cuando Z es CR^4 , $-OR^3$ y R^4 están unidos para formar $-O-(alquenoC_{2-5})-$ o $-O-(alquenoC_{1-5})-O$; en donde cada grupo alquilo, alqueno, alquino, alquino y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^5 y R^7 es seleccionado independientemente del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , $-C(O)(ariloC_{6-10})$, heteroarilo C_{2-9} , $-C(O)(heteroariloC_{2-9})$ y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k , y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^6 y R^8 son seleccionados independientemente de $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo cicloalquilo

está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo y heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^g es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} ; en donde los grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^a y R^b es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halo, $-OR^f$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, y $-NR^gR^h$; o dos grupos R^b adyacentes están unidos para formar alquileno C_{3-6} , $-(alquilenoC_{2-4})-O-$ o $-O-(alquilenoC_{1-4})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^c y R^d es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^e es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-6} , $-CH_2-R^i$ y $-CH_2CH_2-R^j$; o ambos grupos R^e están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y cada grupo arilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido

opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ;

cada R^f es seleccionado Independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

cada R^g y R^h es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R^g y R^h están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, para formar heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor, y el grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de alquilo C_{1-4} y flúor;

cada R^i es seleccionado independientemente del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ;

Cada R^j es seleccionado Independientemente del grupo seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-6} , -OH, -O(alquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-6}), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo C_{2-9}), -S(alquilo C_{1-6}), -S(O)(alquilo C_{1-6}), -S(O)₂(alquilo C_{1-6}) S-(cicloalquilo C_{3-6}),

-S(O)(cicloalquiloC₃₋₆), -S(O)₂(cicloalquiloC₃₋₆), -S(ariloC₆₋₁₀), S(O)(ariloC₆₋₁₀), -S(O)₂(ariloC₆₋₁₀), -S(heteroariloC₂₋₉), -S(O)(heteroariloC₂₋₉) y

-S(O)₂(heteroariloC₂₋₉); en donde cada grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k;

Cada R^k es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquiloC₁₋₄, alquenoC₂₋₄, alquinoC₂₋₄, ciano, halo, -OR^f, -SR^f, -S(O)R^f,

-S(O)₂R^f, y -NR^gR^h; o dos grupos R^k adyacentes están unidos para formar alquenoC₃₋₆, -(alquenoC₂₋₄)-O- o -O-(alquenoC₁₋₄)-O-; en donde cada grupo alquilo, alqueno, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

a es un entero de 2 a 7;

b es 0 o 1;

c es un entero de 2 a 7; siempre y cuando que *a* + *b* + *c* equivale a 7, 8 o 9;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

p es 1 o 2;

q es un entero de 0 a 4;

r es un entero de 0 a 4;

x es un entero de 2 a 4;

y es un entero de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

2. El compuesto según la Reivindicación 1, en donde R¹ es seleccionado del grupo consistente de -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₆-, -(CH₂)₃-

O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₃-O-(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-O-(CH₂)₅-, -(CH₂)₄-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-O-(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₅-O-(CH₂)₃- y -(CH₂)₆-O-(CH₂)₂-.

3. El compuesto según la Relvindicación 1, en donde R¹ es -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉-, -(CH₂)₃-O-(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-O-(CH₂)₄-.

4. El compuesto según la Relvindicación 3, en donde R¹ es -(CH₂)₇-.

5. El compuesto según cualquiera de las Relvindicaciones 1 a 3, en donde R² es alquiloC₁₋₄; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor.

6. El compuesto según la Relvindicación 5, en donde R² es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo.

7. El compuesto según cualquiera de las Relvindicaciones 1 a 3, en donde R² es -CH₂-R⁵.

8. El compuesto según la Relvindicación 7, en donde R² es seleccionado del grupo consistente de:

(a) -CH₂-(cicloalquiloC₃₋₅); en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(b) -CH₂-(fenilo), en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k;

(c) $-\text{CH}_2\text{-(naftilo)}$, en donde el grupo naftilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ;

(d) $-\text{CH}_2\text{-(bifenilo)}$, en donde cada anillo fenilo del grupo bifenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ;

(e) $-\text{CH}_2\text{-(piridilo)}$, en donde el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ; y

(f) $-\text{CH}_2\text{C(O)}\text{-(fenilo)}$, i.e., fenacilo, en donde el anillo fenilo del grupo fenacilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k .

9. El compuesto según la Reivindicación 8, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, bencilo, 4-cianobencilo, 4-metilbencilo, 4-trifluorometoxibencilo, 4-difluorometoxibencilo, 4-tiometoxibencilo, 4-metanosulfonilbencilo, 4-*terc*-butilbencilo, 4-fenilbencilo, piridil-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, naft-2-ilmetilo, 3-clanofenacilo y 3,4-etilendioxifenacilo.

10. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}^6$, en donde x es 2, 3, o 4.

11. El compuesto según la Reivindicación 10, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de

(a) $-(\text{CH}_2)_x\text{-OH}$;

(b) $-(\text{CH}_2)_x\text{-O(alquiloC}_{1-4})$; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(c) $-(CH_2)_x-S(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-(CH_2)_x-S(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$ o $-(CH_2)_x-S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(d) $-(CH_2)_x-(\text{fenilo})$, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

(e) $-(CH_2)_x-(O-\text{fenilo})$, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ;

(f) $-(CH_2)_x-(\text{naftilo})$, en donde el grupo naftilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados Independientemente de R^k ; y

(g) $-(CH_2)_x-(\text{indolilo})$, en donde el grupo indolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k .

12. El compuesto según la Relvindicación 11, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de 2-hidroxi-etilo, 2-metoxietilo, 2-(metililo)etilo, 2-etoxietilo, 2-(etililo)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-fenetilo, 2-(naft-1-il)etilo, 2-(indol-3-il)etilo, 3-hidroxi-propilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-fenilpropilo y 3-fenoxipropilo.

13. El compuesto según cualquiera de las Relvindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo o 2-hidroxi-etilo.

14. El compuesto según cualquiera de las Relvindicaciones 1 a 13, en donde cada R^3 es seleccionado Independientemente del

grupo consistente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, ciclopropilmetilo y 2-hidroxi-1-etilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

15. El compuesto según la Reivindicación 14, en donde cada R³ es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

16. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₄, -OR³ y halo; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

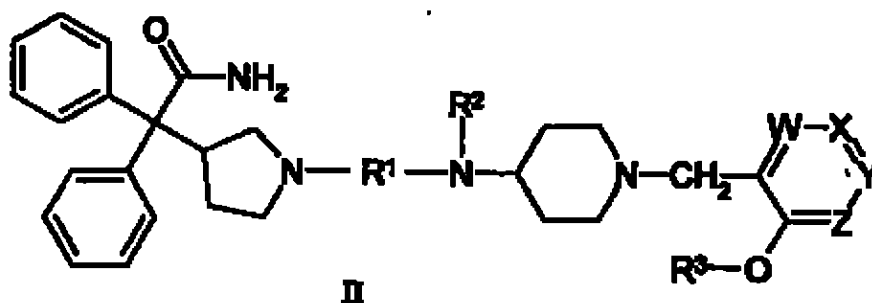
17. El compuesto según la Reivindicación 16, en donde R⁴ es metilo, -OR³, flúor o cloro.

18. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde W, X, Y y Z son como se define a continuación:

- (a) W es N; X es CH; Y es CH; y Z es CH;
- (b) W es CH o CR⁴; X es N; Y es CH y Z es CH;
- (c) W es CH o CR⁴; X es CH; Y es N; y Z es CH;
- (d) W es CH o CR⁴; X es CH; Y es CH; y Z es N; o
- (e) W es CH; X es N; Y es CH y Z es CH;

19. El compuesto según la Reivindicación 18, en donde W es CH; X es N; Y es CH y Z es CH.

20. Un compuesto de formula II:



en donde W, X, Y Z, R¹, R² y R³, son como se definieron en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

21. El compuesto según la Reivindicación 20, en donde R¹ es - (CH₂)₇-, - (CH₂)₈-, - (CH₂)₉-, - (CH₂)₃-O-(CH₂)₃- y - (CH₂)₄-O-(CH₂)₄-.

22. El compuesto según la Reivindicación 21, en donde R² es alquiloC₁₋₄, en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor.

23. El compuesto según la Reivindicación 22, en donde R³ es seleccionado Independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, ciclopropilmetilo y 2-hidroxietilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

24. El compuesto según la Reivindicación 23, en donde

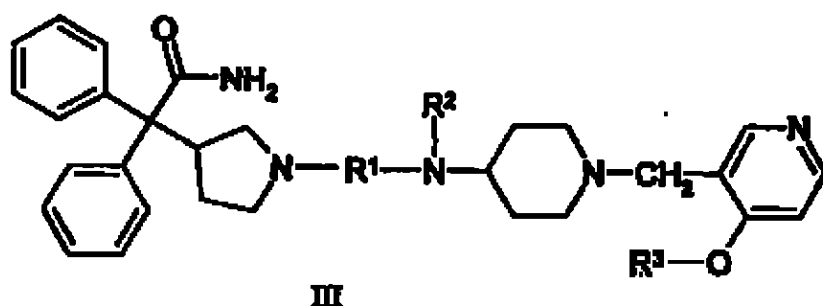
R¹ es - (CH₂)₇-;

R² es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo; y

Cada R³ es seleccionado Independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo,

trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

25. Un compuesto de fórmula III:



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

26. El compuesto según la Reivindicación 25, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ y $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.

27. El compuesto según la Reivindicación 26, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor.

28. El compuesto según la Reivindicación 27, en donde R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ciclopropilmetilo y 2-hidroxietilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

29. El compuesto según la Reivindicación 28, en donde

R^1 es $-(CH_2)_7-$;

R^2 es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo; y

R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

30. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado del grupo consistente de:

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-*N*-etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-*N*-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-*N*-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-*n*-propoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-is propoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-clclopil-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-{4-(2-hidroxi-etoxi)pirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-isobutoxi-pirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2,4-dimetoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-fluoro-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-cloro-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-metil-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)oct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)non-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-5-oxahept-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-5-oxaoct-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-5-oxanon-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-6-oxaoct-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-6-oxanon-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-7-oxanon-1-il]-*N*-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)hept-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)oct-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)non-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-*N*-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(Isopropil)amino}-1-(4-*terc*-butoximetoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(Isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(Isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(Isopropil)amino}-1-(4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(Isopropil)amino}-1-(4-difluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxi-2-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-difluorometoxi-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-metoxi-4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-difluorometoxi-2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-{2,4-di(trifluorometoxi)pirid-3-ilmetil}piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-{2,4-di(difluorometoxi)pirid-3-ilmetil}piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-etoxi-4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2-etoxi-4-difluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(2,4-dietoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(*N*-metilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(*N,N*-dietilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina; y

4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-[4-(2-fluoroetoxi)pirid-3-ilmetil]piperidina;

4-{*N*-[7-(3-(*R*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina; y

4-{*N*-[7-(3-(*R*)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

31. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

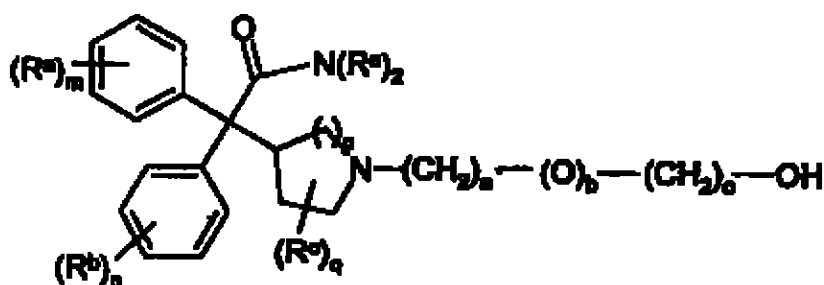
32. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

33. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-isopropoxipirid-3-ilmetil)piperidina; una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

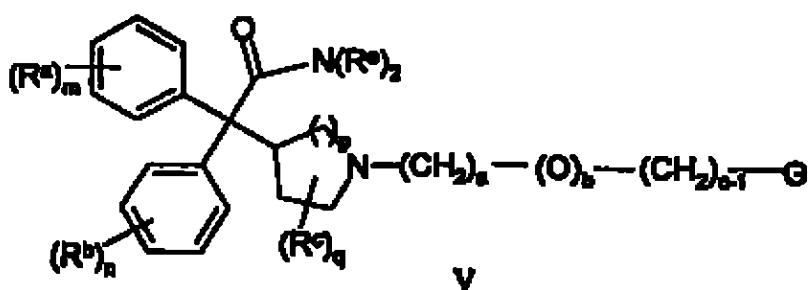
34. Un compuesto de formula IV:



IV

En donde R^a , R^b , R^c , R^d , a , b , c , m , n , p y q son como se definieron en la Reivindicación 1, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este.

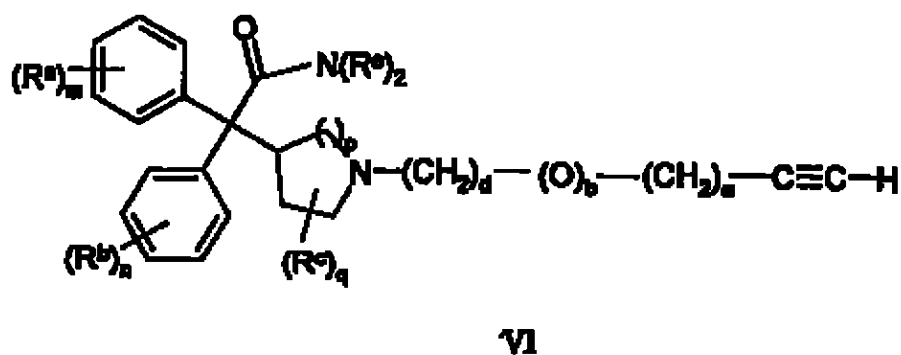
35. Un compuesto de formula V:



En donde R^a , R^b , R^c , R^e , a , b , c , m , n , p y q son como se definieron en la Reivindicación 1, y G es seleccionado del grupo consistente de:

- CHO,
- CH(OR^m), en donde R^m es alquiloC₁₋₆, o ambos grupos R^m están unidos para formar alquilenoc₂₋₆
- COOH; y
- CH=CH₂;
- CH₂-L, en donde L es un grupo saliente;
- o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

36. Un compuesto de formula VI:

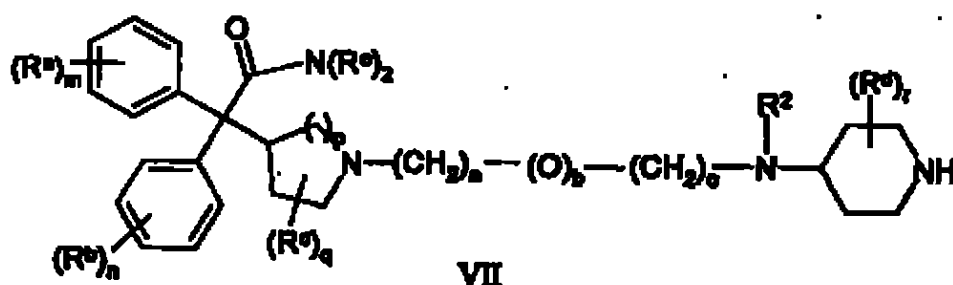


En donde R^a , R^b , R^c , R^e , m , n , p y q son como se definieron en la Reivindicación 1;

d es un entero de 2 a 5;

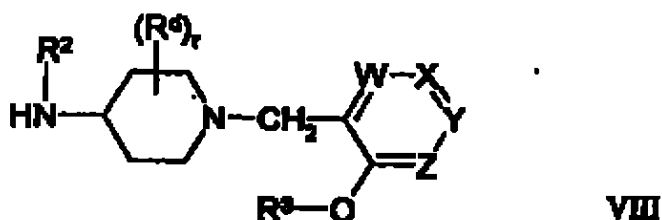
e es un entero de 1 a 4, siempre y cuando $d + b + e + 3$ equivale a 7, 8 o 9; o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

37. Un compuesto de formula VII:



En donde R^2 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a , b , c , m , n , p , q y r son como se definieron en la Relvindicación 1, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

38. Un compuesto de formula VIII:



En donde R^2 , R^3 , R^d , r , W , X , Y y Z son como se definieron en la Relvindicación 1; o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este

39. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Relvindicaciones 1 a 33.

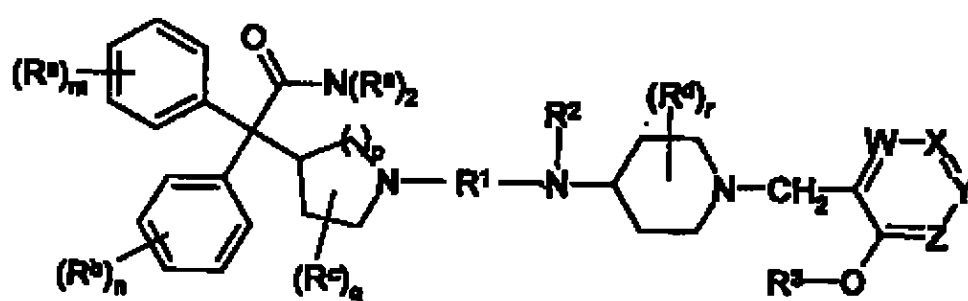
40. Un método para el tratamiento de un mamífero que tiene una condición médica aliviada mediante el tratamiento con un antagonista del receptor muscarínico, el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 33.

41. El método según la Reivindicación 40, en donde la condición médica es vejiga sobreactiva.

42. Un método para antagonizar un receptor muscarínico en un sistema o muestra biológica, el método comprende contactar un sistema o muestra biológica que comprende un receptor muscarínico, con una cantidad antagonizadora de receptor muscarínico, de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33.

43. Un método para tratar la vejiga sobreactiva en un paciente, el método comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 20, 25, 30, 31, 32 o 33.

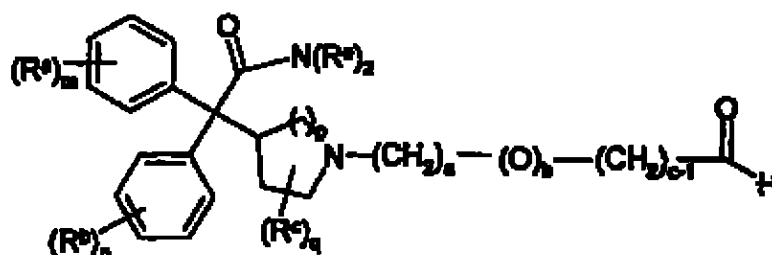
44. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I



I

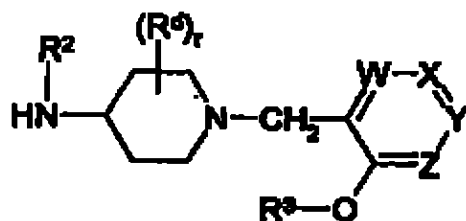
En donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , p , q , r , W , X , Y y Z son como se definieron en una de las Reivindicaciones 1 a 33; una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este;

El proceso comprende la reacción de un compuesto de formula Va:



Va

o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este, con un compuesto de formula VIII:



VIII

o una sal o derivado protegido de este, y un agente reductor, para proveer un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

45. El proceso de la Reivindicación 44, en donde el proceso además comprende el paso de formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de formula I.

46. El producto preparado mediante el proceso de las Reivindicaciones 44 o 45.

47. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33 para uso en terapia.

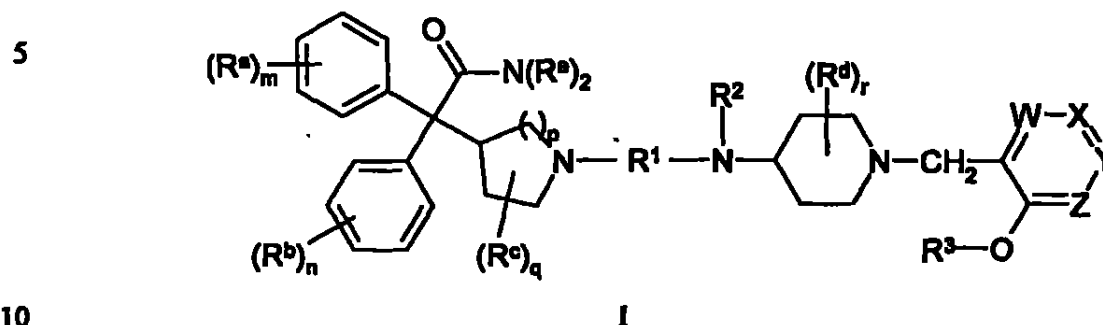
48. El uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33 para la fabricación de un medicamento.

49. El uso según la Reivindicación 48, en donde el medicamento es para el tratamiento de una condición médica aliviada por un antagonista del receptor muscarínico.

50. El uso según la Reivindicación 48, en donde el medicamento es para el tratamiento de vejiga sobreactiva.

WHAT IS CLAIMED IS:

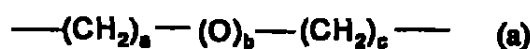
1. A compound of formula I:



wherein

W, *X*, *Y* and *Z* are independently selected from the group consisting of CH, CR⁴, N and N-O; provided that at least one and no more than two of *W*, *X*, *Y* and *Z* are N or N-O;

15 R¹ is a group of formula (a):



20 wherein each -CH₂- group in formula (a) and the -CH₂- group between the piperidine nitrogen atom and the ring containing *W*, *X*, *Y* and *Z* in formula I is optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₂ alkyl and fluoro; wherein each alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents;

25 R² is selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl, -CH₂-R⁵ and -(CH₂)_x-R⁶; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

30 each R³ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl, -CH₂-R⁷ and -(CH₂)_y-R⁸; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

each R⁴ is independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl, -OR³ and halo; or two adjacent R⁴ groups are joined

to form $C_{3,6}$ alkylene, $-O-(C_{2,4}$ alkylene)-, $-O-(C_{1,4}$ alkylene)-O-, $-(O)C-CH=CH-$ or $-CH=CH-C(O)-$; or when Z is CR^4 , $-OR^3$ and R^4 are joined to form $-O-(C_{2,3}$ alkylene)- or $-O-(C_{1,3}$ alkylene)-O-; wherein each alkyl, alkylene, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

- 5 each R^1 and R^7 is independently selected from the group consisting of $C_{3,5}$ cycloalkyl, C_{6-10} aryl, $-C(O)(C_{6-10}$ aryl), $C_{2,9}$ heteroaryl, $-C(O)(C_{2,9}$ heteroaryl) and $C_{3,6}$ heterocyclic; wherein the cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents; and the aryl, heteroaryl and heterocyclic groups are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k and the aryl and heteroaryl groups
10 are optionally further substituted with a phenyl group, where the phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

- each R^6 and R^8 is independently selected from the group consisting of $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $C_{3,5}$ cycloalkyl, C_{6-10} aryl, $C_{2,9}$ heteroaryl and $C_{3,6}$ heterocyclic; wherein the cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro
15 substituents; and the aryl, heteroaryl and heterocyclic groups are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

- each R^9 is independently selected from the group consisting of $C_{1,4}$ alkyl, $C_{3,5}$ cycloalkyl, C_{6-10} aryl and $C_{2,9}$ heteroaryl; wherein the alkyl and cycloalkyl groups are optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents; and the aryl and heteroaryl groups
20 are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

- each R^a and R^b is independently selected from the group consisting of $C_{1,4}$ alkyl, $C_{2,4}$ alkenyl, $C_{2,4}$ alkynyl, $C_{3,6}$ cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^f$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$ and $-NR^gR^h$; or two adjacent R^a groups or two adjacent R^b groups are joined to form $C_{3,6}$ alkylene, $-(C_{2,4}$ alkylene)-O- or $-O-(C_{1,4}$ alkylene)-O-; wherein each alkyl, alkylene,
25 alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

each R^c and R^d is independently selected from the group consisting of $C_{1,4}$ alkyl and fluoro; wherein each alkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

- 30 each R^e is independently selected from the group consisting of hydrogen, $C_{1,6}$ alkyl, $C_{2,6}$ alkenyl, $C_{2,6}$ alkynyl, $C_{3,6}$ cycloalkyl, C_{6-10} aryl, $C_{2,9}$ heteroaryl, $C_{3,6}$ heterocyclic, $-CH_2-R^i$ and $-CH_2CH_2-R^i$; or both R^e groups are joined together with the nitrogen atom

to which they are attached to form C_{3-6} heterocyclic; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents; and each aryl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

- 5 each R^f is independently selected from the group consisting hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl and C_{3-6} cycloalkyl; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

- each R^g and R^h is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl and C_{3-6} cycloalkyl; or R^g and R^h are joined together
10 with the nitrogen atom to which they are attached to form C_{3-6} heterocyclic; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents, and the heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from C_{1-4} alkyl and fluoro;

- each R^i is independently selected from the group consisting of C_{3-6} cycloalkyl, C_{6-10}
15 aryl, C_{2-9} heteroaryl and C_{3-6} heterocyclic; wherein aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

- each R^j is independently selected from the group consisting of C_{3-6} cycloalkyl, C_{6-10}
20 aryl, C_{2-9} heteroaryl, C_{3-6} heterocyclic, $-OH$, $-O(C_{1-6}$ alkyl), $-O(C_{3-6}$ cycloalkyl), $-O(C_{6-10}$ aryl), $-O(C_{2-9}$ heteroaryl), $-S(C_{1-6}$ alkyl), $-S(O)(C_{1-6}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-6}$ alkyl), $-S(C_{3-6}$ cycloalkyl), $-S(O)(C_{3-6}$ cycloalkyl), $-S(O)_2(C_{3-6}$ cycloalkyl), $-S(C_{6-10}$ aryl), $-S(O)(C_{6-10}$ aryl), $-S(O)_2(C_{6-10}$ aryl), $-S(C_{2-9}$ heteroaryl), $-S(O)(C_{2-9}$ heteroaryl) and $-S(O)_2(C_{2-9}$ heteroaryl); wherein each alkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents; and each aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclic group is optionally
25 substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

- each R^k is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{2-4}
30 alkenyl, C_{2-4} alkynyl, cyano, halo, $-OR^f$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$ and $-NR^gR^h$; or two adjacent R^k groups are joined to form C_{3-6} alkylene, $-(C_{2-4}$ alkylene)-O- or $-O-(C_{1-4}$ alkylene)-O-; wherein each alkyl, alkylene, alkenyl and alkynyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents;

a is an integer from 2 to 7;

b is 0 or 1;

116

c is an integer from 2 to 7; provided that $a + b + c$ equals 7, 8 or 9;

m is an integer from 0 to 3;

n is an integer from 0 to 3;

p is 1 or 2;

5 q is an integer from 0 to 4;

r is an integer from 0 to 4;

x is an integer from 2 to 4;

y is an integer from 2 to 4;

or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

10

2. The compound according to Claim 1, wherein R^1 is selected from the group consisting of $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$,
 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$,
 $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$,
 15 $-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$ and $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_2-$.

3. The compound according to Claim 2, wherein R^1 is $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_6-$,
 $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ or $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.

20

4. The compound according to Claim 3, wherein R^1 is $-(CH_2)_7-$.

5. The compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein R^2 is C_{1-4} alkyl; wherein the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents.

25

6. The compound according to Claim 5, wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl and isobutyl.

7. The compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein R^2 is $-CH_2-R^3$.

30

8. The compound according to Claim 7, wherein R^2 is selected from the group consisting of:

118

117

- (a) $-\text{CH}_2-(\text{C}_{3-5} \text{ cycloalkyl})$; wherein the cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents;
- (b) $-\text{CH}_2-(\text{phenyl})$, wherein the phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;
- 5 (c) $-\text{CH}_2-(\text{naphthyl})$; wherein the naphthyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;
- (d) $-\text{CH}_2-(\text{biphenyl})$, wherein each phenyl ring of the biphenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;
- (e) $-\text{CH}_2-(\text{pyridyl})$; wherein the pyridyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ; and
- 10 (f) $-\text{CH}_2\text{C(O)}-(\text{phenyl})$, wherein the phenyl ring of the phenacyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k .

9. The compound according to Claim 8, wherein R^2 is selected from the group consisting of cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, benzyl, 4-cyanobenzyl, 4-methylbenzyl, 4-trifluoromethoxybenzyl, 4-difluoromethoxybenzyl, 4-thiomethoxybenzyl, 4-methanesulfonylbenzyl, 4-*tert*-butylbenzyl, 4-phenylbenzyl, pyridyl-2-ylmethyl, pyrid-3-ylmethyl, naphth-2-ylmethyl, 3-cyanophenacyl, and 3,4-ethylenedioxyphenacyl.

20

10. The compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein R^2 is $-(\text{CH}_2)_x-\text{R}^6$, wherein x is 2, 3 or 4.

11. The compound according to Claim 10, wherein R^2 is selected from the group consisting of:

- 25 (a) $-(\text{CH}_2)_x-\text{OH}$;
- (b) $-(\text{CH}_2)_x-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$; wherein the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents;
- (c) $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-(\text{CH}_2)_x-\text{S(O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, or $-(\text{CH}_2)_x-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$; wherein the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents;
- 30 (d) $-(\text{CH}_2)_x-(\text{phenyl})$, wherein the phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;

119

- (e) $-(CH_2)_x-(O-phenyl)$, wherein the phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ;
- (f) $-(CH_2)_x-(naphthyl)$, wherein the naphthyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k ; and
- 5 (g) $-(CH_2)_x-(indolyl)$, wherein the indolyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from R^k .

12. The compound according to Claim 11, wherein R^2 is selected from the group consisting of 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-(methylthio)ethyl, 2-ethoxyethyl, 10 2-(ethylthio)ethyl, 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl, 2-phenethyl, 2-(naphth-1-yl)ethyl, 2-(indol-3-yl)ethyl, 3-hydroxypropyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, 3-phenylpropyl and 3-phenoxypropyl.

13. The compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein R^2 is ethyl, 15 *n*-propyl, isopropyl, cyclopropylmethyl or 2-hydroxyethyl.

14. The compound according to any one of Claims 1 to 13, wherein each R^3 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-4} alkyl, cyclopropylmethyl and 2-hydroxyethyl; wherein each alkyl group is optionally substituted 20 with 1 to 5 fluoro substituents.

15. The compound according to Claim 14, wherein each R^3 is independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,3-difluoroprop-2-yl, 1,1,3,- 25 trifluoroprop-2-yl, and 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-yl.

16. The compound according to any one of Claims 1 to 15, wherein R^4 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, $-OR^3$ and halo; wherein the alkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents. 30

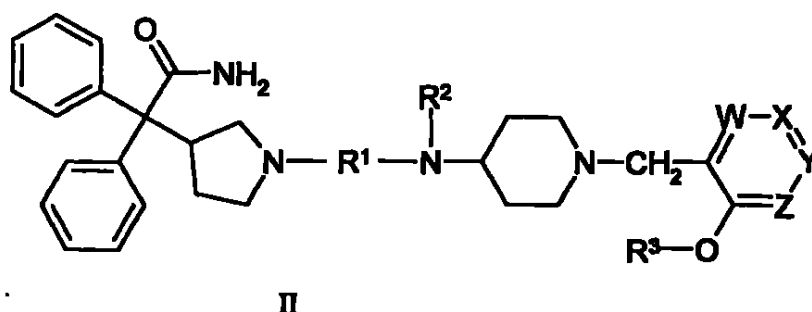
17. The compound according to Claim 16, wherein R^4 is methyl, $-OR^3$, fluoro or chloro.

18. The compound according to any one of Claims 1 to 17, wherein *W*, *X*, *Y* and *Z* are defined as follows:

- (a) *W* is N; *X* is CH; *Y* is CH; and *Z* is CH;
- (b) *W* is CH or CR⁴; *X* is N; *Y* is CH and *Z* is CH;
- (c) *W* is CH or CR⁴; *X* is CH; *Y* is N; and *Z* is CH;
- (d) *W* is CH or CR⁴; *X* is CH; *Y* is CH; and *Z* is N; or
- (e) *W* is CH; *X* is N; *Y* is CH and *Z* is CH.

19. The compound according to Claim 18, wherein *W* is CH; *X* is N; *Y* is CH and *Z* is CH.

20. A compound of formula II:



wherein *W*, *X*, *Y*, *Z*, *R*¹, *R*² and *R*³ are as defined in any one of Claims 1 to 19; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

21. The compound according to Claim 20, wherein *R*¹ is $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_7-O-(CH_2)_3-$ or $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.

22. The compound according to Claim 21, wherein *R*² is C₁₋₄ alkyl; wherein the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents.

23. The compound according to Claim 22, wherein each *R*³ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, cyclopropylmethyl and 2-hydroxyethyl; wherein each alkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro

substituents.

24. The compound according to Claim 23, wherein

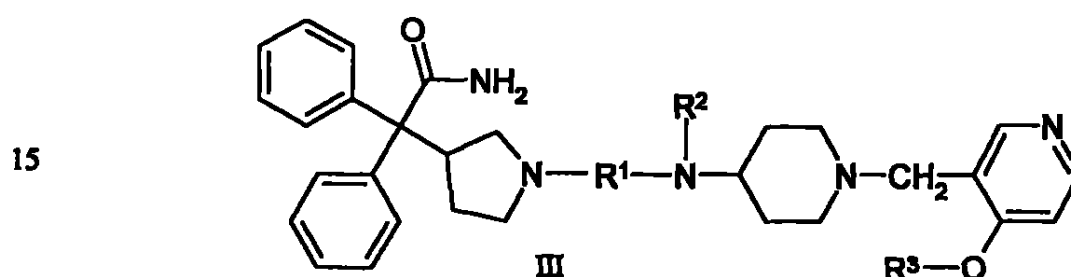
R^1 is $-(CH_2)_7-$;

5 R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl and isobutyl; and

each R^3 is independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,3-difluoroprop-2-yl, 1,1,3-trifluoroprop-2-yl, and 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-yl.

10

25. A compound of formula III:



20 wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined in any one of Claims 1 to 15; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

26. The compound according to Claim 25, wherein R^1 is $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ or $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.

25 27. The compound according to Claim 26, wherein R^2 is C_{1-4} alkyl; wherein the alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 fluoro substituents.

28. The compound according to Claim 27, wherein each R^3 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-4} alkyl, cyclopropylmethyl and 2-hydroxyethyl; wherein each alkyl group is optionally substituted with 1 to 5 fluoro substituents.

30

122

29. The compound according to Claim 28, wherein

R¹ is -(CH₂)₇-;

R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl and isobutyl; and

5 R³ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,3-difluoroprop-2-yl, 1,1,3,-trifluoroprop-2-yl, and 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-yl.

30. A compound according to Claim 1, wherein the compound is selected from
10 the group consisting of:

- 1 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hept-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 15 2 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxahept-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 3 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxahept-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 20 4 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hept-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(2-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 5 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hept-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(3-methoxypyrid-2-ylmethyl)piperidine;
- 25 6 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hept-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 30 λ 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxahept-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 35 8 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]oct-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 9 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]non-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 40 10 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxahept-1-yl]-*N*-(ethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 11 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxaoct-1-yl]-

- N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 1 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxanon-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 5 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxaoct-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 10 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxanon-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 15 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxaoct-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 20 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxanon-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 25 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxaoct-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 30 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxanon-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 35 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-7-oxanon-1-yl]-*N*-(ethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 40 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(prop-1-ylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 45 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]oct-1-yl]-*N*-(prop-1-ylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 46 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]non-1-yl]-*N*-(prop-1-ylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 47 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxahept-1-yl]-*N*-(prop-1-ylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 48 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxaoct-1-yl]-*N*-(prop-1-ylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 49 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxanon-1-yl]-*N*-(prop-1-ylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 50 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxahep-1-yl]-

- N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 3 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxaoct-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 5 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxanon-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 7 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxahept-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 10 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxaoct-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 15 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxanon-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 17 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxaoct-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 20 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxanon-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 25 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-7-oxanon-1-yl]-*N*-(prop-1-yl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 27 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-*n*-propoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 30 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-isopropoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 35 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-cyclopropyl-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 37 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-(2-hydroxyethoxy)pyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 40 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-isobutoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 42 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(2,4-dimethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 45 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(2-fluoro-4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 47 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(2-fluoro-4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;

- N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 5 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxanon-1-yl]-*N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxaoct-1-yl]-*N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 10 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxanon-1-yl]-*N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxaoct-1-yl]-*N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 15 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxanon-1-yl]-*N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 65 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-7-oxanon-1-yl]-*N*-(isopropylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 20 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hept-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]oct-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 25 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]non-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxahept-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 30 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxaoct-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 35 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxanon-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxahept-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 40 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxaoct-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 45 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxanon-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethylamino)-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxahept-1-yl]-

- N*-(cyclopropylmethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 5 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxaoct-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxanon-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 10 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxaoct-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxanon-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 15 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-7-oxanon-1-yl]-*N*-(cyclopropylmethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 20 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]oct-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]non-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 25 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxahept-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 30 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxaoct-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-oxanon-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 35 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxahept-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 40 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxaoct-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxanon-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 45 90 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxahept-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxaoct-1-yl]-

- N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-oxanon-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[8-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxaoct-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-oxanon-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[9-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-7-oxanon-1-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-*tert*-butoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-hydroxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-ethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-trifluoromethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-difluoromethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-methoxy-2-trifluoromethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(2-difluoromethoxy-4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(2-methoxy-4-trifluoromethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-difluoromethoxy-2-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-{2,4-di(trifluoromethoxy)pyrid-3-ylmethyl}piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-{2,4-di(difluoromethoxy)pyrid-3-ylmethyl}piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-{2,4-di(difluoromethoxy)pyrid-3-ylmethyl}piperidine;

- (isopropyl)amino}-1-(2-ethoxy-4-trifluoromethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-
(isopropyl)amino}-1-(2-ethoxy-4-difluoromethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 5 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-
(isopropyl)amino}-1-(2,4-diethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 10 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(*N*-methylcarbamoyl)-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-
yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-
yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-hydroxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 15 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(*N,N*-diethylcarbamoyl)-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-
1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-hydroxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(piperidin-1-ylcarbonyl)-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-
1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-hydroxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 20 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-
yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-hydroxypyrid-3-ylmethyl)piperidine; and
- 25 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-Carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-
(isopropyl)amino}-1-(4-(2-fluoroethoxy)pyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- 4-{*N*-[7-(3-(*R*)-1-Carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-
(isopropyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine; and
- 30 4-{*N*-[7-(3-(*R*)-1-Carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-
(isopropyl)amino}-1-(4-ethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine;
- or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

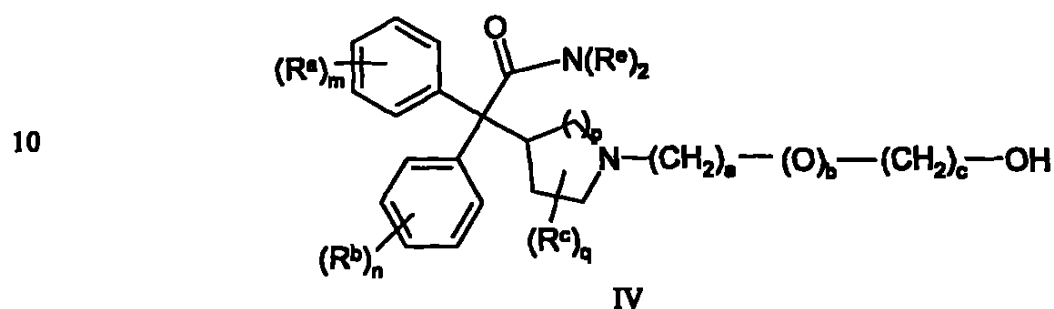
35 31. A compound according to Claim 1, wherein the compound is 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-Carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-methoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof.

40 32. A compound according to Claim 1, wherein the compound is 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-Carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hep-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-ethoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof.

33. A compound according to Claim 1, wherein the compound is 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-Carbamoyl-1,1-diphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]hept-1-yl]-*N*-(isopropyl)amino}-1-(4-isopropoxypyrid-3-ylmethyl)piperidine; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof.

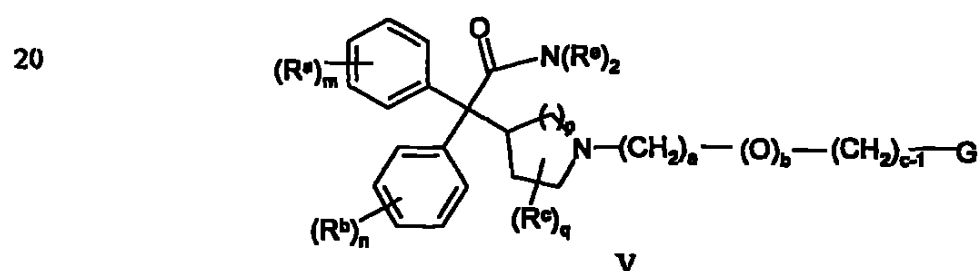
5

34. A compound of formula IV:



15 wherein R^a , R^b , R^c , R^e , a , b , c , m , n , p and q are as defined in Claim 1, or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof;

35. A compound of formula V:



25

wherein R^a , R^b , R^c , R^e , a , b , c , m , n , p and q are as defined in Claim 1, and G is selected from the group consisting of:

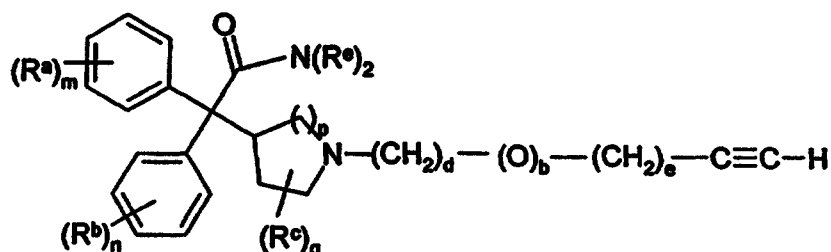
- CHO;
 - CH(OR^m), where R^m is C₁₋₆ alkyl, or both R^m groups are joined to form C₂₋₆ alkylene;
 - COOH; and
 - CH=CH₂;
- 30

-CH₂-L, where L is a leaving group;
or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof;

36. A compound of formula VI:

5

10



VI

wherein R^a, R^b, R^c, R^e, b, m, n, p and q are as defined in Claim 1;

d is an integer from 2 to 5;

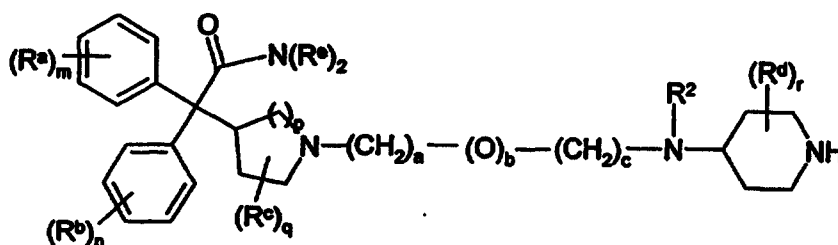
e is an integer from 1 to 4, provided that d + b + e + 3 equals 7, 8 or 9;

15

or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof.

37. A compound of formula VII:

20



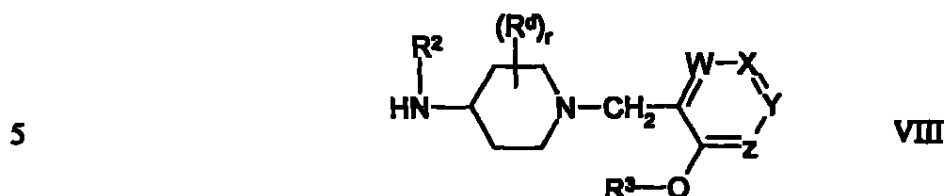
VII

25

wherein R², R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, a, b, c, m, n, p, q and r are as defined in Claim 1; or
a salt or stereoisomer or protected derivative thereof.

30

38. A compound of formula VIII:



wherein R^2 , R^3 , R^d , r , W , X , Y and Z are as defined in Claim 1; or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof.

10

39. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically-acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 33.

15

40. A method for treating a mammal having a medical condition alleviated by treatment with a muscarinic receptor antagonist, the method comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically-acceptable carrier and a compound of any one of Claims 1 to 33.

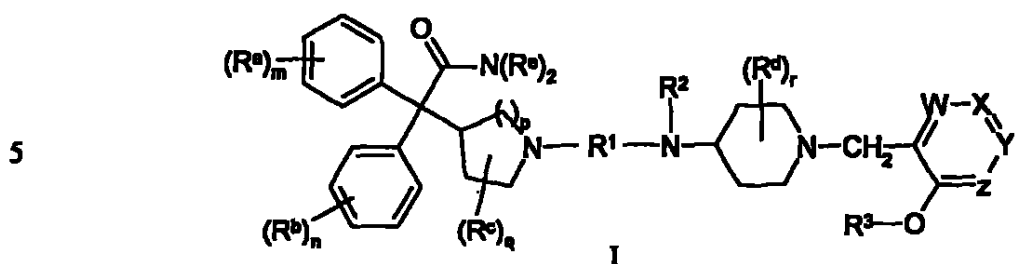
20

41. The method according to Claim 40, wherein the medical condition is overactive bladder.

25 42. A method of antagonizing a muscarinic receptor in a biological system or sample, the method comprising contacting a biological system or sample comprising a muscarinic receptor with a muscarinic receptor-antagonizing amount of a compound of any one of Claims 1 to 33.

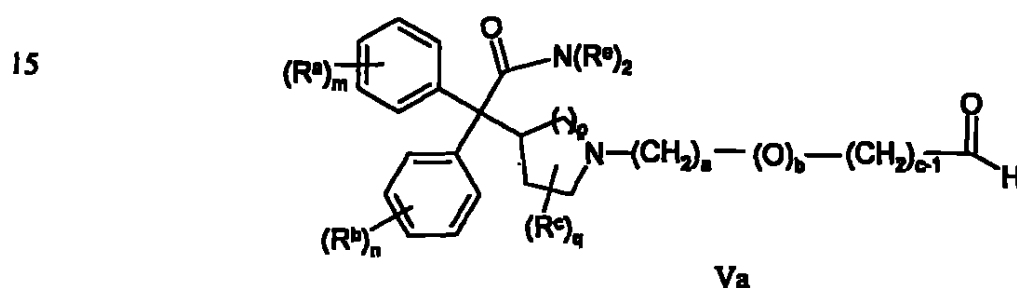
30 43. A method of treating overactive bladder in a patient, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically-acceptable carrier and a compound of any one of Claims 1, 20, 25, 30, 31, 32 or 33.

44. A process for preparing a compound of formula I:

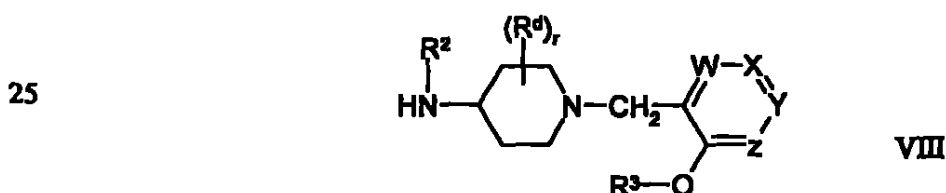


10 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^e , R^d , m , n , p , q , r , W , X , Y and Z are as defined in one of Claims 1 to 33; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof;

the process comprising reacting a compound of formula Va:



20 or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof; with a compound of formula VIII:



30 or a salt or protected derivative thereof; and a reducing agent to provide a compound of formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

45. The process of Claim 44, wherein the process further comprises the step of forming a pharmaceutically-acceptable salt of the compound of formula I.

46. The product prepared by the process of Claims 44 or 45.

5

47. A compound according to any of Claims 1 to 33 for use in therapy.

48. Use of a compound according to any of Claims 1 to 33 for the manufacture of a medicament.

10

49. The use according to Claim 48, wherein the medicament is for the treatment of a medical condition alleviated by a muscarinic receptor antagonist.

50. The use according to Claim 48, wherein the medicament is for the treatment of overactive bladder.

15

133

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

(Reporte racionalizado acorde con la Notificación del Presidente de la EPO publicado sobre el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente P-142-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/34444	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/10/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30/10/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D401/14		
Solicitante THERAVANCE, INC.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 2 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13/05/2004	Fecha de terminación de este reporte 23/07/2004
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europeas P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Holanda Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/US03/34444

I. Base del Reporte

La base de este reporte de examen preliminar internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

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

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo o ser aplicable industrialmente no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto de las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y la Regla 66.1(e) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

IV. Carencia de unidad de invención

Se mantiene la objeción en cuanto a carencia de unidad formulada en el reporte de búsqueda internacional.

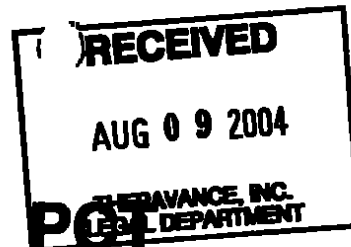
Las razones para la objeción son las mismas que aquellas indicadas en el reporte de búsqueda internacional.

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Hasta donde el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (véase el ítem III anterior), se indica lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en las reivindicaciones independientes, que han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, parece ser novedoso, comprender un nivel inventivo y ser aplicable industrialmente.

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

28/07/2004

Applicant's or agent's file reference
P-142-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/34444

International filing date (day/month/year)

29/10/2003

Priority date (day/month/year)

30/10/2002

Applicant

THERAVANCE, INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

JANZING M A K

Tel. (+49-89) 2399 2828



132

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference P-142-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/34444	International filing date (day/month/year) 29/10/2003	Priority date (day/month/year) 30/10/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/14		
Applicant THERAVANCE, INC. et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/05/2004	Date of completion of this report 23/07/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



138

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/US03/34444

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

IV. Lack of unity of invention

The objection as to lack of unity raised in the international search report is maintained. The reasons for the objection are the same as those indicated in the international search report.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

**4-AMINO-1-(PIRIDILMETIL)PIPERIDINA SUSTITUIDAS Y
COMPUESTOS RELACIONADOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención provee 4-amino-1-(pirdilmetil)piperidina y compuestos relacionados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles como antagonistas del receptor muscarínico. Esta invención también provee composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, procesos e intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos; y métodos para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por el receptor muscarínico, tales como vejiga sobreactiva, síndrome de intestino irritable y enfermedad obstructiva crónica, usando tales compuestos,

19/

4-AMINO-1-(PIRIDILMETIL)PIPERIDINA SUSTITUIDAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

Esta invención está dirigida a 4-amino-1-(piridilmetil)-piperidina sustituidas y compuestos relacionados que son útiles como antagonistas del receptor muscarínico. Esta invención está dirigida también a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos; los métodos de usar dichos compuestos para el tratamiento de condiciones médicas mediadas por los receptores muscarínicos; y los procesos e intermediarios para preparar tales compuestos.

Estado de la Técnica

La familia del receptor muscarínico comprende cinco subtipos de receptores conocidos, i.e., receptores M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅, teniendo cada subtipo una distribución y función distinta. Por ejemplo, los tejidos de músculo liso expresan subtipos de receptores M₂ y M₃, y estos receptores sirven para mediar la contracción de estos tejidos.

Como resultado, los compuestos que actúan como antagonistas del receptor muscarínico son conocidos por ser útiles para el tratamiento de varias condiciones médicas asociadas con la función impropia del músculo liso, tal como vejiga sobreactiva (OAB), síndrome de intestino irritable (IBS) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Estos desórdenes de la función del músculo liso son altamente predominantes en la sociedad produciendo enormes costos. Por ejemplo, solo en los Estados Unidos, un estimado de 30 millones de personas, principalmente mujeres y ancianos, sufren de vejiga sobreactiva, y se gastan aproximadamente \$10 billones anualmente en el tratamiento de esta condición. Lo que es más importante, la calidad de vida y la auto-estima de los pacientes afectados con estos desórdenes está usualmente afectada significativamente.

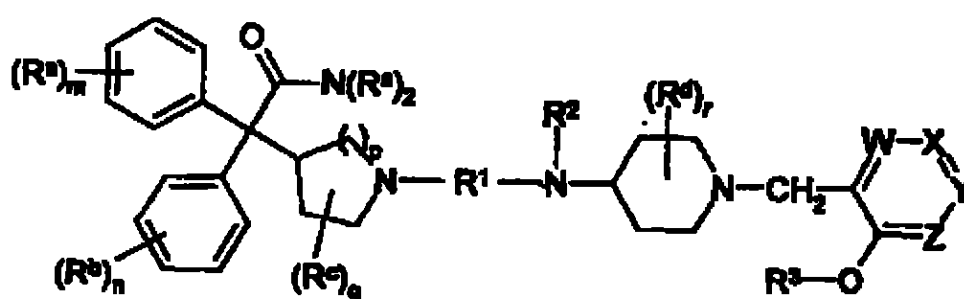
Hasta hace poco, la mayoría de los compuestos que actúan como antagonistas del receptor muscarínico eran relativamente no selectivos para los diferentes subtipos del receptor muscarínico. Como resultado, tales compuestos usualmente producían efectos secundarios desagradables, tales como boca seca, constipación, visión borrosa o efectos secundarios cognitivos. El más común de estos efectos secundarios es la boca seca que se produce por la inhibición de los receptores M_3 en la glándula salivar. Este efecto secundario de boca seca usualmente es tan severo que un estimado del 80 a 85% de los pacientes que son tratados por vejiga sobreactiva, interrumpen su medicación en los seis meses, y como resultado, su condición sigue sin tratar.

En consecuencia, existe una necesidad de nuevos antagonistas de receptores muscarínicos. En particular, existe una necesidad de nuevos antagonistas de receptores muscarínicos que inhiban selectivamente a los receptores M_2 relativo a los receptores M_3 . Se espera que tales compuestos sean particularmente efectivos para el tratamiento de desórdenes del músculo liso mediados por los subtipos de receptores M_2 y M_3 , tal como vejiga sobreactiva, mientras reducen o eliminan los efectos secundarios de boca-seca, constipación y visión borrosa mediados predominantemente por el subtipo de receptor M_3 .

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevas 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina sustituidas y compuestos relacionados, que son útiles como antagonistas del receptor muscarínico. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de esta invención son inhibidores potentes de la actividad del receptor M_2 . Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen selectividad sorprendente e inesperada para el subtipo de receptores M_2 relativo al subtipo de receptor M_3 .

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composición, esta invención provee un compuesto de formula I:

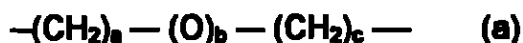


I

en donde

W, X, Y y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de CH, CR⁴, N y N→O; siempre y cuando al menos uno, y no más de dos de W, X, Y y Z son N o N→O;

R¹ es un grupo de formula (a);



En donde cada grupo -CH₂- en la formula (a) y el grupo -CH₂- entre el átomo de nitrógeno de la piperidina y el anillo que contiene a W, X, Y y Z en la formula I, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquiloC₁₋₂ y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

R² es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, -CH₂-R⁵ y -(CH₂)_x-R⁶; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R³ es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, -CH₂-R⁷ y -(CH₂)_y-R⁸; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^4 es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^3$ y halo; o dos grupos R^4 adyacentes están unidos para formar alquilenio C_{3-6} , $-O-(alquilenioC_{2-4})-$, $-O-(alquilenioC_{1-4})-O-$, $-(O)C-CH=CH-$ o $-CH=CH-C(O)-$; o cuando Z es CR^4 , $-OR^3$ y R^4 están unidos para formar $-O-(alquilenioC_{2-5})-$ o $-O-(alquilenioC_{1-5})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquilenio, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^5 y R^7 es seleccionado independientemente del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , $-C(O)(ariloC_{6-10})$, heteroarilo C_{2-9} , $-C(O)(heteroariloC_{2-9})$ y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k , y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^6 y R^8 son seleccionados independientemente de $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo cicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo y heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^9 es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} ; en donde los grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^a y R^b es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halo, $-OR^f$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, y $-NR^gR^h$; o dos grupos R^b adyacentes están unidos para formar alquilenio C_{3-6} , $-(alquilenioC_{2-4})-O-$ o $-O-(alquilenioC_{1-4})-$

4)-O-; en donde cada grupo alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^c y R^d es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^e es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-6} , $-CH_2-R^l$ y $-CH_2CH_2-R^l$; o ambos grupos R^e están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y cada grupo arilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

cada R^f es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquilenilo, alquenilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

cada R^g y R^h es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R^g y R^h están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, para formar heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor, y el grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} y flúor;

cada R^l es seleccionado independientemente del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^l es seleccionado independientemente del grupo seleccionado de cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-8} , -OH, -O(alquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo C_{2-9}), -S(alquilo C_{1-6}), -S(O)(alquilo C_{1-6}), -S(O)₂(alquilo C_{1-6}) S-(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)₂(cicloalquilo C_{3-8}), -S(arilo C_{6-10}), S(O)(arilo C_{6-10}), -S(O)₂(arilo C_{6-10}), -S(heteroarilo C_{2-9}), -S(O)(heteroarilo C_{2-9}) y -S(O)₂(heteroarilo C_{2-9}); en donde cada grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^k es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , ciano, halo, -OR^f, -SR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, y -NR^gR^h; o dos grupos R^k adyacentes están unidos para formar alqueno C_{3-8} , -(alqueno C_{2-4})-O- o -O-(alqueno C_{1-4})-O-; en donde cada grupo alquilo, alqueno, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

a es un entero de 2 a 7;

b es 0 o 1;

c es un entero de 2 a 7; siempre y cuando que $a + b + c$ equivale a 7, 8 o 9;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

p es 1 o 2;

q es un entero de 0 a 4;

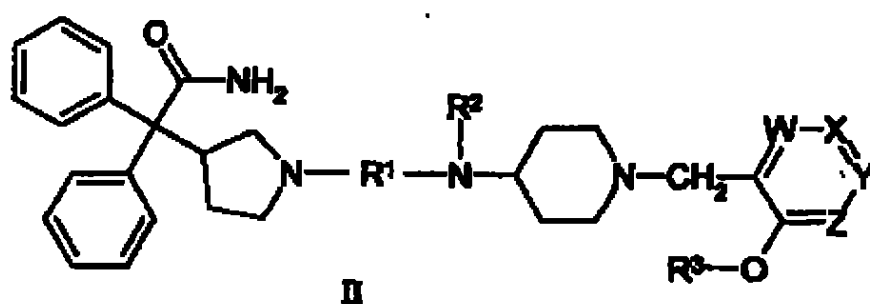
r es un entero de 0 a 4;

x es un entero de 2 a 4;

y es un entero de 2 a 4;

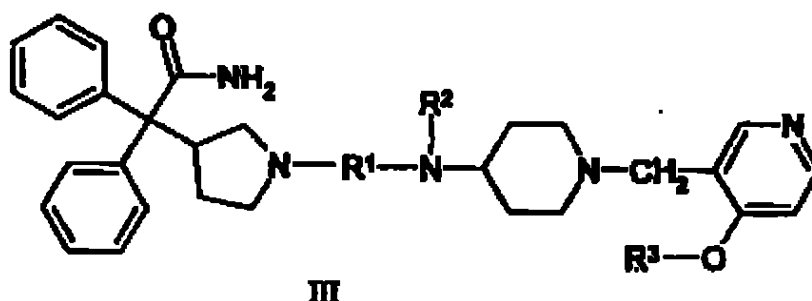
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

En otros de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de formula II:



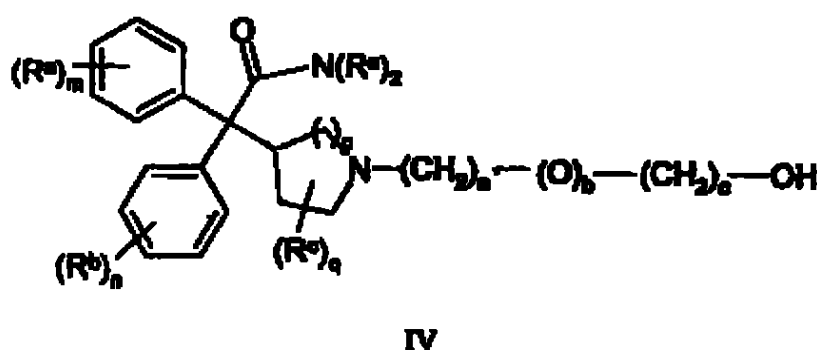
en donde R^1 , R^2 , R^3 , W, X, Y y Z son como se definieron aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Aún en otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de formula III:



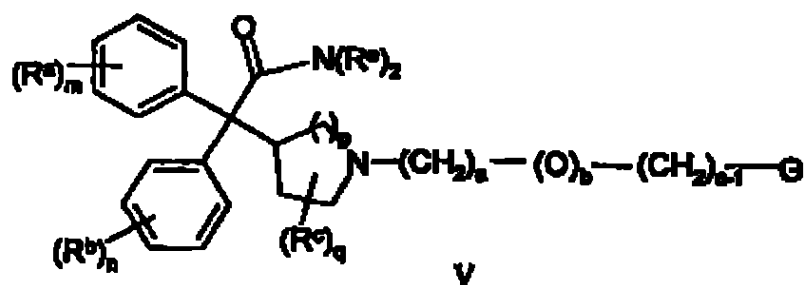
en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Esta invención también está dirigida a intermediarios útiles para la preparación de compuestos de formula I, o sales de estos. En consecuencia, en otro de sus aspectos de composición, esta invención provee un compuesto de formula IV:



En donde R^a , R^b , R^c , R^d , a , b , c , m , n , p y q son como se definieron aquí, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este.

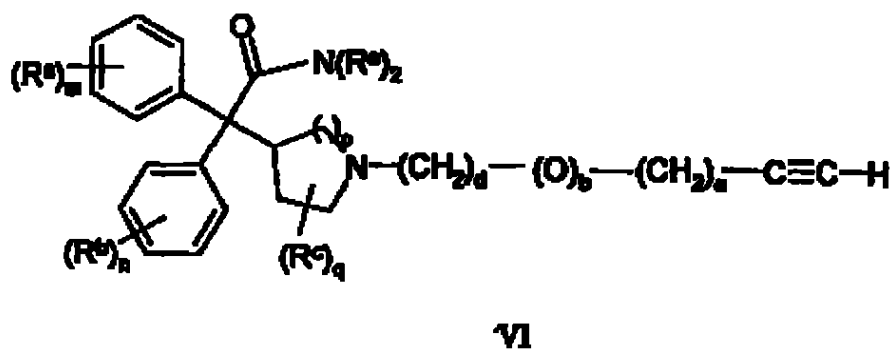
O un compuesto de formula V:



En donde R^a , R^b , R^c , R^d , a , b , c , m , n , p y q son como se definieron aquí, y G es seleccionado del grupo consistente de:

- CHO (formula Va),
 - CH(OR^m), en donde R^m es alquiloC₁₋₈, o ambos grupos R^m están unidos para formar alquilenoc₂₋₆ (formula Vb);
 - COOH (formula Vc);
 - CH=CH₂ (formula Vd);
 - CH₂-L, en donde L es un grupo saliente (formula Ve);
- o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

o un compuesto de formula VI:

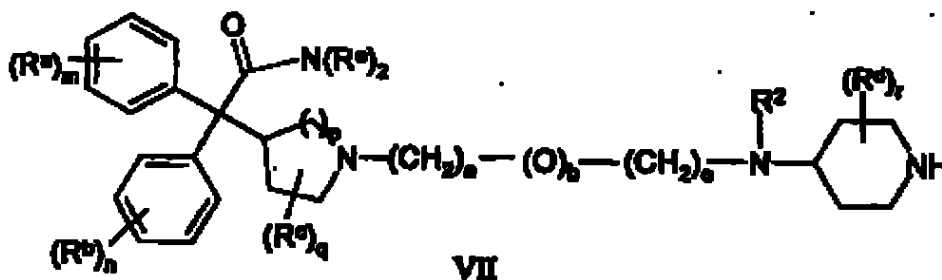


En donde R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , p y q son como se definieron aquí;
 d es un entero de 2 a 5;

b es 0 o 1;

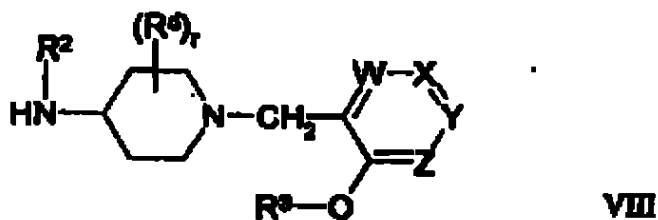
e es un entero de 1 a 4, siempre y cuando $d + b + e + 3$ equivale a 7, 8 o 9; o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

o un compuesto de formula VII:



En donde R^2 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a , b , c , m , n , p , q y r son como se definieron aquí, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este; cuyos compuestos son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de formula I.

Aún en otro de sus aspectos de composición, esta invención provee un compuesto de formula VIII:



En donde R^2 , R^3 , R^d , r , W , X , Y y Z son como se definieron aquí; o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este; cuyos compuestos son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de formula I.

En otro de sus aspectos de composición, esta invención provee una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Los compuestos de esta invención son antagonistas del receptor muscarínico. En consecuencia, en uno de sus aspectos de método, esta invención provee un método para el tratamiento de un mamífero que tiene una condición médica aliviada mediante el tratamiento con un antagonista del receptor muscarínico, el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Los compuestos de esta invención también se pueden usar como herramientas de investigación, i.e., para estudiar los sistemas o muestras biológicas, o para descubrir nuevos antagonistas del receptor muscarínico. En consecuencia, en otro de sus aspectos de método, esta invención está dirigida a un método para antagonizar un receptor muscarínico en un sistema o muestra biológica, el método comprende contactar un sistema o muestra biológica que comprende un receptor muscarínico, con una cantidad antagonizadora de receptor muscarínico, de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Esta invención también está dirigida a los procesos para la preparación de compuestos de formula I o una sal de estos. En consecuencia, en otro de sus aspectos de método, esta invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula I, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este; el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula Va, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este, con un compuesto de formula VIII, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este, y un agente reductor, para proveer un compuesto de formula I o una sal o derivado protegido de este.

En una realización preferida, el proceso anterior comprende el paso de formar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula I. Esta invención está dirigida también a los otros procesos descritos aquí, y al producto preparado mediante cualquiera de los procesos descritos aquí.

Esta invención también está dirigida a un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, para uso en terapia o como un medicamento.

Adicionalmente, esta invención está dirigida al uso de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, para la fabricación de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición médica que es aliviada mediante el tratamiento con un antagonista del receptor muscarínico, tal como vejiga sobreactiva.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

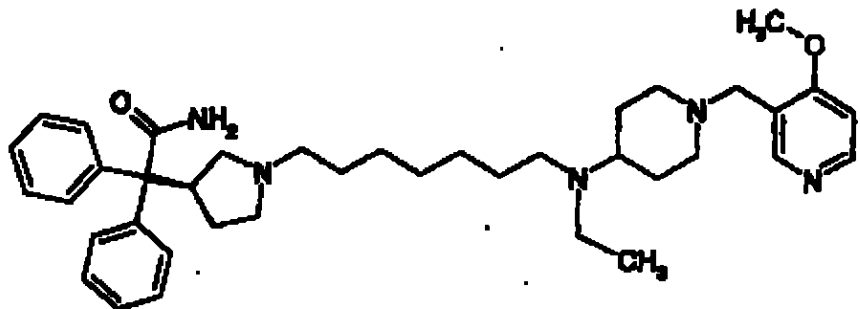
Esta invención provee nuevas 4-amino-1-(piridilmetil)-piperidina sustituidas y compuestos relacionados de formula I o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o estereoisómeros de estos. Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales y, cuando tal centro o centros quirales están presentes, esta invención está dirigida a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (i.e., enantiómeros individuales o diastereómeros); mezclas enriquecidas de estereoisómeros de tales isómeros, a menos que se indique de otra forma. Cuando se muestra un estereoisómero particular, los expertos en la técnica entenderán que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de esta invención a menos que se indique de otra forma, siempre y cuando que la utilidad de la composición como un todo no sea eliminada por la presencia de tales otros isómeros.

Los compuestos de esta invención también contienen varios grupos básicos (e.g., grupos amino) y por lo tanto, los compuestos de formula I pueden existir en varias formas de sal, Todas estas formas de sal están incluidas dentro del alcance de esta invención. También están incluidas

dentro del alcance de esta invención los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de formula I o las sales de estos.

Adicionalmente, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos) y formas tautoméricas de los compuestos de formula I están incluidas dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, cuando R³ es hidrógeno y X es N, entonces tales compuestos pueden existir en la forma piridin-4-ona.

La nomenclatura usada para describir los compuestos de esta invención está ilustrada mediante el siguiente ejemplo representativo. El nombre 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina designa un compuesto de formula:



Este compuesto también se puede nombrar, usando AutoNom (MDL, San Leandro, California), de la siguiente forma: 2-[(S)-1-(7-{etil-[1-(4-metoxipiridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amino}heptil)pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida.

Realizaciones Representativas

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proveer ejemplos representativos y realizaciones de varios aspectos de esta invención. Estos valores representativos pretenden definir mejor tales aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invención. En este aspecto, que la representación que un valor particular o sustituyente sea preferido, no pretende de ninguna forma excluir

otros valores o sustituyentes de esta invención a menos que se indique específicamente.

En los compuestos de esta invención, R^1 es un grupo de fórmula $-(CH_2)_a - (O)_b - (CH_2)_c -$, en donde a , b y c son como se definieron aquí. En una realización preferida, R^1 es $-(CH_2)_{a+b} -$, i.e., cuando b es 0, y a y c son como se definieron aquí. En otra realización preferida R^1 es $-(CH_2)_a - O - (CH_2)_c -$, i.e., cuando b es 1, y a y c son como se definieron aquí.

Grupos R^1 preferidos incluyen $-(CH_2)_7 -$, $-(CH_2)_8 -$, $-(CH_2)_9 -$, $-(CH_2)_2 - O - (CH_2)_4 -$, $-(CH_2)_2 - O - (CH_2)_5 -$, $-(CH_2)_2 - O - (CH_2)_6 -$, $-(CH_2)_3 - O - (CH_2)_3 -$, $-(CH_2)_3 - O - (CH_2)_4 -$, $-(CH_2)_3 - O - (CH_2)_5 -$, $-(CH_2)_4 - O - (CH_2)_2 -$, $-(CH_2)_4 - O - (CH_2)_3 -$, $-(CH_2)_4 - O - (CH_2)_4 -$, $-(CH_2)_5 - O - (CH_2)_2 -$, $-(CH_2)_5 - O - (CH_2)_3 -$ y $-(CH_2)_6 - O - (CH_2)_2 -$.

Grupos R^1 particularmente preferidos incluyen $-(CH_2)_7 -$, $-(CH_2)_8 -$, $-(CH_2)_9 -$, $-(CH_2)_3 - O - (CH_2)_3 -$ y $-(CH_2)_4 - O - (CH_2)_4 -$. Un grupo R^1 especialmente preferido es $-(CH_2)_7 -$.

En R^1 , cada grupo $-CH_2 -$ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de metilo, etilo y fluoro, en donde los grupos metilo y etilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor. Sustituyentes representativos incluyen flúor, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

En una realización preferida, R^2 es alquilo C_{1-4} , más preferiblemente, R^2 es alquilo C_{2-3} ; en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor. Grupos R^2 particularmente preferidos en esta realización son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo. Grupos R^2 especialmente preferidos son etilo, *n*-propilo e isopropilo.

En otra realización preferida, R^2 es $CH_2 - R^5$, en donde R^5 es como se definió aquí. En esta realización, R^2 (i.e., $-CH_2 - R^5$) es seleccionado preferiblemente del grupo consistente de:

(a) $-\text{CH}_2-(\text{cicloalquiloC}_{3-5})$; y más preferiblemente, $-\text{CH}_2-(\text{cicloalquiloC}_3)$; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(b) $-\text{CH}_2-(\text{fenilo})$, i.e., bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ; preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , ciano, flúor, cloro, $-\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, y $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(c) $-\text{CH}_2-(\text{naftilo})$, en donde el grupo naftilo (i.e., un grupo 1- o 2-naftilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ; preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , ciano, flúor, cloro, $-\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, y $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(d) $-\text{CH}_2-(\text{bifenilo})$, en donde cada anillo fenilo del grupo bifenilo (i.e., un grupo 1,2-, 1,3-, o 1,4-bifenilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ; preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , ciano, flúor, cloro, $-\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, y $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(e) $-\text{CH}_2-(\text{piridilo})$, en donde el grupo piridilo (i.e., un grupo 2-, 3- o 4-piridilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ; preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , ciano, flúor, cloro, $-\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, y $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor; y

(f) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{fenilo})$, i.e., fenacilo, en donde el anillo fenilo del grupo fenacilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ; preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , ciano, flúor, cloro, $-\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, y $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

Grupos R^2 particularmente preferidos en esta realización incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo; y bencilo, 4-cianobencilo, 4-metilbencilo, 4-trifluorometoxibencilo, 4-difluorometoxibencilo, 4-tiometoxibencilo, 4-metanosulfonilbencilo, 4-*terc*-butilbencilo, 4-fenilbencilo, piridil-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, naft-2-ilmetilo, 3-cianofenacilo y 3,4-etilendioxfenacilo.

En aún otra realización preferida, R^2 es $-(\text{CH}_2)_x\text{R}^b$, en donde x es 2, 3, o 4; preferiblemente 2 o 3. En esta realización, R^2 (i.e., $-(\text{CH}_2)_x\text{R}^b$) es seleccionado preferiblemente del grupo consistente de:

(a) $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$;

(b) $-(\text{CH}_2)_x\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$; más preferiblemente, $-(\text{CH}_2)_x\text{O}(\text{alquiloC}_{1-3})$; y aún más preferiblemente, $-(\text{CH}_2)_x\text{O}(\text{alquiloC}_{1-2})$; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(c) $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})(\text{alquiloC}_{1-4})$ o $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; más preferiblemente, $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{alquiloC}_{1-3})$, $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})(\text{alquiloC}_{1-3})$ o $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-3})$; y aún más preferiblemente, $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{alquiloC}_{1-2})$, $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})(\text{alquiloC}_{1-2})$ o $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-2})$; en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(d) $-(\text{CH}_2)_x-(\text{fenilo})$, e.g., fenetilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ; preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes

(preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₄, ciano, flúor, cloro, -O(alquiloC₁₋₄), -S(alquiloC₁₋₄), y -S(O)₂(alquiloC₁₋₄); en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(e) -(CH₂)_x-(O-fenilo), en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k, preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₄, ciano, flúor, cloro, -O(alquiloC₁₋₄), -S(alquiloC₁₋₄), y -S(O)₂(alquiloC₁₋₄); en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(f) -(CH₂)_x-(naftilo), en donde el grupo naftilo (i.e., un grupo 1-, o 2-naftilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k, preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₄, ciano, flúor, cloro, -O(alquiloC₁₋₄), -S(alquiloC₁₋₄), y -S(O)₂(alquiloC₁₋₄); en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor; y

(g) -(CH₂)_x-(indolilo), en donde el grupo indolilo (i.e., grupo 1-, 2- o 3-indolilo) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k, preferiblemente, 1 o 2 sustituyentes (preferiblemente 1 sustituyente) seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₄, ciano, flúor, cloro, -O(alquiloC₁₋₄), -S(alquiloC₁₋₄), y -S(O)₂(alquiloC₁₋₄); en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor.

Para esta realización, los grupos R² preferidos incluyen 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-(metilito)etilo, 2-etoxietilo, 2-(etiltio)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-fenetilo, 2-(naltf-1-il)etilo, 2-(indol-3-il)etilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-fenilpropilo y 3-fenoxipropilo.

En una realización preferida R² es alquiloC₁₋₄, -CH₂-(alquiloC₃₋₅), -CH₂-(cicloalquiloC₃₋₅), -CH₂CH₂-OH o CH₂CH₂-O(alquiloC₁₋₄).

Más preferiblemente, R^2 es etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo o 2-hidroxietilo.

Preferiblemente, cada R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ciclopropilmetilo y 2-hidroxietilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor. Más preferiblemente, cada R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor. Aún más preferiblemente, cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor. Aún más preferiblemente, cada R^3 es metilo.

Grupos R^3 particularmente preferidos incluyen hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

Preferiblemente, R^4 es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , $-OR^3$ y halo; en donde R^3 es como se definió aquí, incluyendo sus realizaciones preferidas, y en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor. Más preferiblemente, R^4 es alquilo C_{1-3} , $-OR^3$, flúor y cloro; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor. Aún más preferiblemente, R^4 es alquilo C_{1-2} , $-OR^3$, flúor o cloro. Aún más preferiblemente, R^4 es metilo, $-OR^3$, flúor o cloro. En una realización preferida, R^4 es $-OR^3$.

En los compuestos de esta invención, uno o dos de *W*, *X*, *Y* y *Z* son *N* o $N \rightarrow O$. En una realización preferida, uno o solo uno de *W*, *X*, *Y* y *Z* es *N* o $N \rightarrow O$, i.e., el anillo que contiene *W*, *X*, *Y* y *Z* es una piridina o anillo de óxido de *N* de piridina. En realizaciones separadas de este aspecto de la invención, *W*, *X*, *Y* y *Z* son como se define a continuación:

- (a) *W* es *N*; *X* es CH; *Y* es CH; y *Z* es CH;
- (b) *W* es CH o CR^4 ; *X* es *N*; *Y* es CH y *Z* es CH;
- (c) *W* es CH o CR^4 ; *X* es CH; *Y* es *N*; y *Z* es CH;
- (d) *W* es CH o CR^4 ; *X* es CH; *Y* es CH; y *Z* es *N*; o
- (e) *W* es CH; *X* es *N*; *Y* es CH y *Z* es CH;

En otras realizaciones preferidas, dos de W , X , Y y Z son N o $N \rightarrow O$, i.e., el anillo que contiene W , X , Y y Z es un anillo piridazina, pirimidina o pirazina o los óxidos de N correspondientes.

Preferiblemente, cuando W , X , Y y Z no son CH o CR^4 , son N .

Preferiblemente, cuando W , X , Y y Z no son N o $N \rightarrow O$, son CH .

En los compuestos de formula I, el grupo $-CH_2-$ unido al átomo de nitrógeno de la piperidina y al anillo de piridina que contiene W , X , Y y Z , está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo y flúor, en donde los grupos metilo y etilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes de flúor. Sustituyentes representativos incluyen flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

Cuando están presentes, cada R^a o R^b es preferiblemente seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , flúor, cloro y $-OR^f$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor. Más preferiblemente, cada R^a y R^b es alquilo C_{1-2} o flúor. Grupos R^a y R^b particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Cuando están presentes, cada R^c o R^d es preferiblemente seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-2} y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor. Cuando dos sustituyentes R^c o R^d están presentes, pueden estar en el mismo o en diferentes átomos de carbono. Grupos R^c y R^d particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo y flúor.

Preferiblemente, cada R^e es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . Más preferiblemente, cada R^e es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-2} . Aún más preferiblemente, cada R^e es hidrógeno. Grupos R^e particularmente preferidos incluyen hidrógeno, metilo y etilo.

Alternativamente, ambos grupos R^e pueden estar unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar anillo heterocíclico C_{5-6} que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. Anillos heterocíclicos particularmente preferidos incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y triomorfolin-4-ilo.

Preferiblemente, cada R^l es independientemente fenilo; en donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k .

Preferiblemente, cada R^l es seleccionado independientemente del grupo consistente de fenilo, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-2})$; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor, y cada grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k .

Preferiblemente, m es 0, 1 o 2; más preferiblemente, m es 0 o 1; y aún más preferiblemente, m es 0.

Preferiblemente, n es 0, 1 o 2; más preferiblemente, n es 0 o 1; y aún más preferiblemente, n es 0.

Preferiblemente, p es 1.

Cuando p es 1, i.e., cuando el anillo definido por p es un anillo de pirrolidina, entonces, en una realización preferida, el estereocentro en la posición 3- del anillo de pirrolidina (i.e., el átomo de carbono que porta el grupo 1-carbamoil-1,1-difenilmetilo) preferiblemente tiene la estereoquímica (*S*). En otra realización preferida, este estereocentro tiene la estereoquímica (*R*).

Preferiblemente, q es 0.

Preferiblemente, r es 0.

Preferiblemente, x es 2 o 3.

Preferiblemente, y es 2 o 3.

Un grupo de compuestos preferido son los compuestos de formula I, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$ o $-(CH_2)_9-$; R^3 es metilo; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; ambos R^2 son hidrógeno, m, n, q y r son 0; p es 1; y R^2 es como se definió aquí incluyendo sus realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

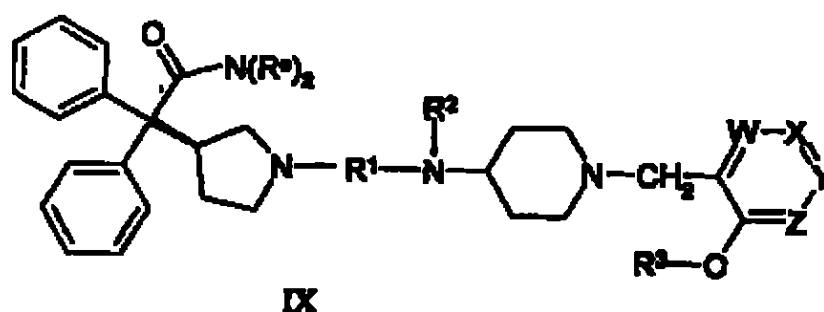
Otro grupo de compuestos preferido son los compuestos de formula I, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$ o $-(CH_2)_9-$; R^3 es etilo; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; ambos R^2 son hidrógeno, m, n, q y r son 0; p es 1; y R^2 es como se definió aquí incluyendo sus realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

Otro grupo de compuestos preferido son los compuestos de formula I, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$ o $-(CH_2)_9-$; R^2 es isopropilo; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; ambos R^2 son hidrógeno, m, n, q y r son 0; p es 1; y R^3 es como se definió aquí incluyendo sus realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

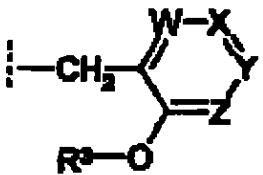
Aún otro grupo de compuestos preferido son los compuestos de formula I, en donde R^2 es isopropilo; R^3 es metilo; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; ambos R^2 son hidrógeno, m, n, q y r son 0; p es 1; y R^1 es como se definió aquí incluyendo sus realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de estos.

Aún otro grupo de compuestos preferido son los compuestos de formula I, en donde R^2 es isopropilo; R^3 es etilo; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; ambos R^2 son hidrógeno, m, n, q y r son 0; p es 1; y R^1 es como se definió aquí incluyendo sus realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de estos.

Otro grupo preferido de compuestos son los compuestos de formula IX:



en donde R¹, R², R³, W, X, Y y Z son como se definen en la Tabla I, y cada Re es hidrógeno a menos que se indique de otra forma en la Tabla I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Ej. No	R ¹	R ²	
1	-(CH ₂) ₇ -	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
2	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
3	-(CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
4	-(CH ₂) ₇ -	etilo	(2-metoxipirid-3-il)metilo
5	-(CH ₂) ₇ -	etilo	(3-metoxipirid-3-il)metilo
6	-(CH ₂) ₇ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
7	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
8	-(CH ₂) ₈ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
9	-(CH ₂) ₈ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
10	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₄ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
11	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₆ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
12	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₆ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
13	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₄ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
14	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₅ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
15	-(CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
16	-(CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₃ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
17	-(CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
18	-(CH ₂) ₅ -O-(CH ₂) ₂ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
19	-(CH ₂) ₅ -O-(CH ₂) ₃ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
20	-(CH ₂) ₆ -O-(CH ₂) ₂ -	etilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo

21	$-(CH_2)_7-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
22	$-(CH_2)_8-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
23	$-(CH_2)_8-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
24	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
25	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
26	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
27	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
28	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
29	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
30	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
31	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
32	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
33	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
34	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
35	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$	<i>n</i> -propilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
36	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4- <i>n</i> -propoxipirid-3-il)metilo
37	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-isopropoxipirid-3-il)metilo
38	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-ciclopropilmetoxipirid-3-il)metilo
39	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	{4-(2-idroxiidotoxi)pirid-3-il}metilo
40	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-isobutoxipirid-3-il)metilo
41	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2,4-dimetoxipirid-3-il)metilo
42	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-fluoro-4-metoxipirid-3-il)metil
43	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-cloro-4-metoxipirid-3-il)metil
44	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-metil-4-metoxipirid-3-il)metilo
45	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
46	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
47	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(3-metoxipirid-2-il)metilo
48	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(3-metoxipirid-2-il)metilo
49	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(3-metoxipirid-2-il)metilo
50	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(3-metoxipirid-4-il)metilo

51	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(3-metoxipirid-4-il)metilo
52	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(3-metoxipirid-4-il)metilo
53	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-metoxipirid-3-il)metilo
54	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(2-metoxipirid-3-il)metilo
55	$-(CH_2)_8-$	isopropilo	(2-metoxipirid-3-il)metilo
56	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
57	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
58	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
59	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
60	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
61	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
62	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
63	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
64	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
65	$-(CH_2)_6-O-(CH_2)_2-$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
66	$-(CH_2)_7-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
67	$-(CH_2)_8-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
68	$-(CH_2)_8-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
69	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
70	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
71	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
72	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
73	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
74	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
75	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
76	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
77	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
78	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
79	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
80	$-(CH_2)_6-O-(CH_2)_2-$	ciclopropilmetilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
81	$-(CH_2)_7-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
82	$-(CH_2)_8-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
83	$-(CH_2)_8-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
84	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
85	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo

86	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
87	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
88	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
89	$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
90	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
91	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
92	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
93	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
94	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
95	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$	2-hidroxietilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
96	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-terc-butoxipirid-3-il)metilo
97	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-hidroxipirid-3-il)metilo ¹
98	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-etoxipirid-3-il)metilo
99	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-trifluorometoxipirid-3-il)metilo
100	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-difluorometoxipirid-3-il)metilo
101	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-metoxi-2-trifluorometoxipirid-3-il)metilo
102	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-difluorometoxi-4-metoxipirid-3-il)metilo
103	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-metox-4-trifluorometoxipirid-3-il)metilo
104	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(4-difluorometoxi-2-metoxipirid-3-il)metilo
105	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	{2,4-di(trifluoromeoxi)-pirid-3-il}metilo
106	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	{2,4-di(trifluoromeoxi)-pirid-3-il}metilo
107	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-etoxi-4-trifluorometoxipirid-3-il)metilo
108	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2-etoxi-4-difluorometoxipirid-3-il)metilo
109	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	(2,4-dietoxipirid-3-il)metilo
110	$-(CH_2)_7-$ $-N(R^*)_2 = -N(H)CH_3$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo

111	$-(CH_2)_7-$ $-N(R^6)_2 = -N(CH_3)_2$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
112	$-(CH_2)_7-$ $-N(R^6)_2 = -N(H)Et$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
113	$-(CH_2)_7-$ $-N(R^6)_2 = \text{piperidin-1-ilo}$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
114	$-(CH_2)_7-$ $-N(R^6)_2 = \text{morfolin-ilo}$	isopropilo	(4-metoxipirid-3-il)metilo
115	$-(CH_2)_7-$	isopropilo	[4-(2-fluoroetoxi)pirid-3-il)metilo

1 En el compuesto 97, el grupo (4-hidroxipirid-3-il)metilo puede existir parcialmente o totalmente como el tautómero, i.e., (pirid-4-on-3-il)metilo.

Definiciones

Al describir los compuestos, composiciones, métodos y procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

El término "alquilenos" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilenos representativos incluyen, a manera de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, típicamente 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquenilo típicamente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Grupos alquenilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-but-2-enilo, *n*-hex-3-enilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, típicamente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquinilo típicamente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Grupos alquinilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, etinilo, *n*-propinilo, *n*-but-2-inilo, *n*-hex-3-inilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un anillo simple (i.e., fenilo) o anillos fusionados (i.e., naftaleno). A menos que se defina de otra forma, tales grupos arilo típicamente contienen de 6 a 10 átomos de carbono. Grupos arilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otra forma, tales grupos cicloalquilo típicamente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

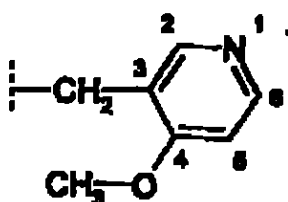
El término halo se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente que tiene un anillo simple o dos anillos fusionados que contienen en el anillo al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se defina de otra forma, tales grupos heteroarilo típicamente contienen de 5 a 10 átomos de anillo totales. Grupos arilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofen, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridiazina, pirimidina,

triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzitiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en donde el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o de anillo de nitrógeno disponible.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo monovalente saturado o insaturado (no aromático) que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, y que contiene en el anillo al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, tales grupos heterocíclicos contienen típicamente de 2 a 9 átomos de carbono de anillo totales. Grupos heterocíclicos representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y similares, en donde el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o de anillo de nitrógeno disponible.

El término "(4-metoxipirid-3-il)metilo" se refiere a un grupo de fórmula:



Grupos piridilo relacionados son nombrados de forma similar.

El término "óxido de N piridina" se refiere a un compuesto de piridina en el cual el átomo de nitrógeno de la piridina ha sido oxidado, i.e., $N^+ - O^-$ o $N \rightarrow O$.

El término "vejiga sobreactiva" u "OAB" se refiere a una condición caracterizada sintomáticamente por impulso urinario, incontinencia urinaria, frecuencia aumentada de micción, y/o micción nocturna, y similares. El término "impulso urinario" se refiere a un deseo fuerte y repentino de evacuar la vejiga.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para la administración a un paciente, como un mamífero (e.g., sales que tienen seguridad mamífera aceptable para un régimen de dosis dado). Tales sales se pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen de amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente preferidas con las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se encuentran naturalmente y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamida, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, camfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, edisílico, fumárico, gentísico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orótico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, xinafóico y similares. Particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, maléico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

El término "sal de este" se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido es reemplazado por un catión, como un metal de catión o un catión orgánico y similares. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no se requiere para sales de compuestos intermediarios que no están destinados para administración a un paciente.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, i.e., un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una o más moléculas de un solvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Solventes representativos incluyen, a manera de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "que trata" o "tratamiento" como se usa aquí, se refiere, que trata o al tratamiento de una enfermedad o condición médica (como vejiga sobreactiva) en un paciente, como un mamífero (particularmente un humano o un animal de compañía), que incluye:

- (a) prevenir que la enfermedad o condición médica se presente, i.e., tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad o condición médica, i.e., eliminando o causando la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente;
- (c) suprimir la enfermedad o condición médica, i.e., disminución o detención del desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y

yodo; grupos éster sulfónicos tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "derivados protegidos de este" se refiere a un derivado del compuesto especificado, en el cual uno o más grupos funcionales del compuesto están protegidos de reacciones no deseadas, con un grupo protector o de bloqueo. Grupos funcionales que pueden ser protegidos incluyen, a manera de ejemplo, grupos de ácido carboxílico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Grupos protectores representativos para ácidos carboxílicos incluyen ésteres (tales como *p*-metoxibencil éster), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tales como *terc*-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilo, acetales y cetales; y similares. Tales grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en T. W. Green y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas allí.

El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, *terc*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorofenilmetoxycarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBS) y similares.

El término "grupo protector de carboxi" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo carboxi. Grupos protectores de carboxi representativos incluyen, pero no se limitan a ésteres, tales como de metilo, etilo, *terc*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorofenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares.

Procedimientos Sintéticos Generales

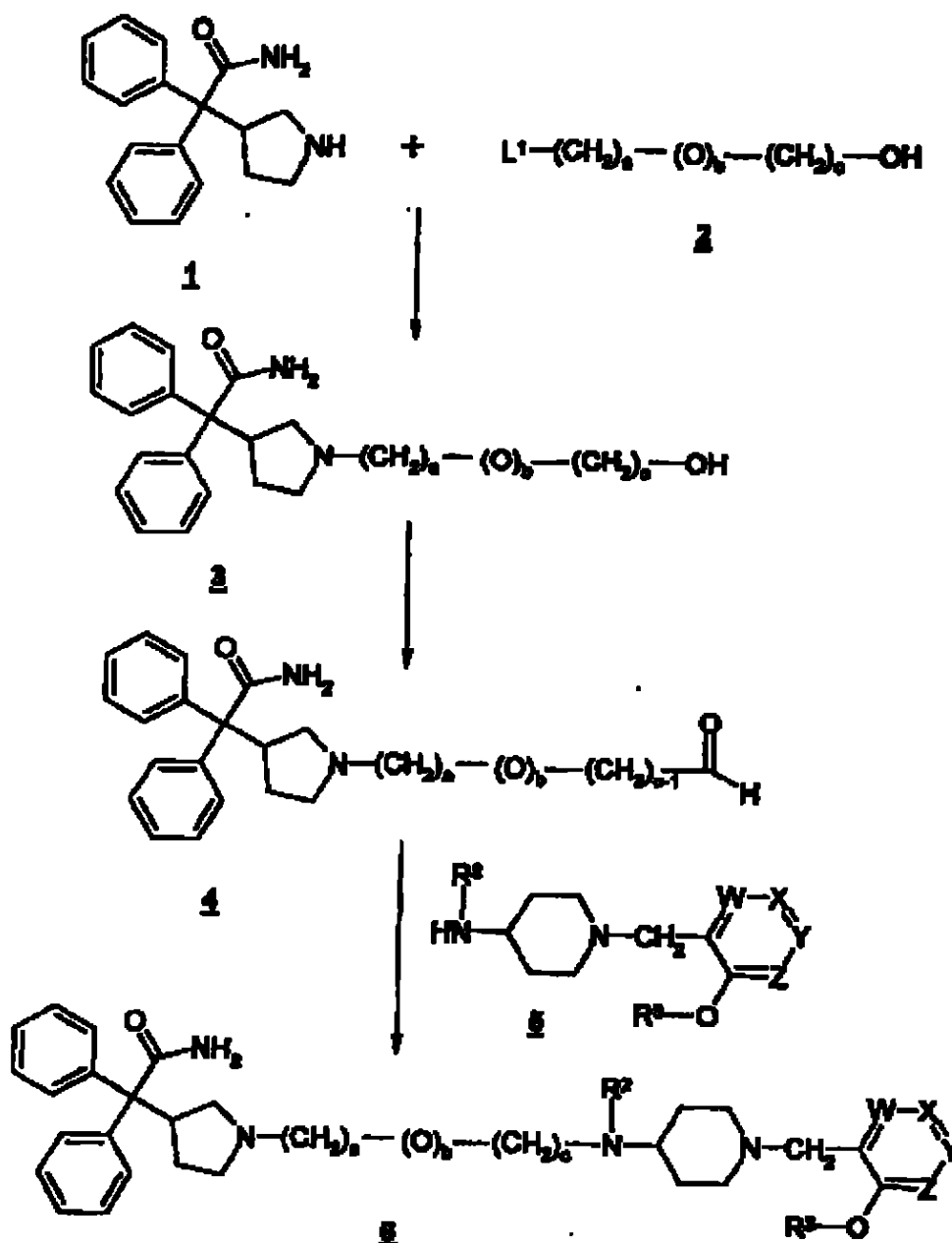
La 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina sustituida y los compuestos relacionados de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de

fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque una realización particular de la presente invención puede estar mostrada o descrita en los siguientes Esquemas, los expertos en la técnica reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos aquí, o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se declare de otra forma. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solventes usados, pero tales condiciones las puede determinar fácilmente el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será obvio para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para evitar que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección de dichos grupos funcionales es bien conocida en la técnica. Si se desea, se pueden usar grupos protectores diferentes a los ilustrados en los procedimientos descritos aquí. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y remoción están descritos en T. W. Green y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas allí.

En un método de síntesis preferido, los compuestos de fórmula I son preparados como se ilustra en el Esquema A (los sustituyentes y variables mostradas en los siguientes Esquemas tienen las definiciones proporcionadas aquí, a menos que se indique de otra forma).

Esquema A



Como se muestra en el Esquema A, un compuesto de formula 1 reacciona primero con alcohol 2, en donde L^1 es un grupo saliente adecuado como bromo, yodo, tosilo, mesilo y similares, para dar el intermediario 3. Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto de 1 con al menos un equivalente, preferiblemente con aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.1 equivalentes de alcohol 2, en un diluyente inerte, como acetonitrilo y similares. Esta reacción se conduce generalmente en

presencia de base en exceso; preferiblemente, en presencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes de una base, como trietilamina, preferiblemente trietilamina. Típicamente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente aproximadamente 40 a 50°C, por aproximadamente 1 a 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Si se desea, el intermediario 3 resultante se purifica fácilmente mediante procedimientos estándar, tales como cromatografía, recristalización y similares.

Los alcoholes de formula 2 usados en esta reacción están disponibles comercialmente, o se pueden preparar a partir de materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente, usando procedimientos bien conocidos. Alcoholes representativos de formula 2 incluyen, a manera de ejemplo, 7-cloro-1-heptanol, 8-cloro-1-octanol, 9-cloro-1-nonanol, 7-bromo-1-heptanol, 8-bromo-1-octanol, 9-bromo-1-nonanol, 7-yodo-1-heptanol, 8-yodo-1-octanol, 9-yodo-1-nonanol, 7-bromo-3-oxaheptan-1-ol, 7-bromo-4-oxaheptan-1-ol, 7-bromo-5-oxaheptan-1-ol, 8-bromo-3-oxaoctan-1-ol, 8-bromo-4-oxaoctan-1-ol, 8-bromo-5-oxaoctan-1-ol, 8-bromo-6-oxaoctan-1-ol, 8-bromo-3-oxaoctan-1-ol, 9-bromo-3-oxanonan-1-ol, 9-bromo-4-oxanonan-1-ol, 9-bromo-5-oxanonan-1-ol, 9-bromo-6-oxanonan-1-ol, 9-bromo-7-oxanonan-1-ol y similares.

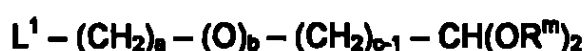
El grupo hidroxilo del intermediario 3 es luego oxidado al aldehído correspondiente para proveer el intermediario 4. Esta reacción se conduce típicamente mediante el contacto de 3 con una cantidad en exceso de un agente oxidante adecuado. Se puede usar cualquier agente oxidante capaz de oxidar un grupo hidroxilo a un aldehído en esta reacción, incluyendo reactivos de cromo (VI), tales como óxido de cromo (VI) piridina, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio y similares; y reactivos de sulfóxido de dimetilo activado, tale como cloruro de oxalilo/DMSO, complejo azufre trióxido de piridina /DMSO/trietilamina y similares.

Preferiblemente, esta reacción se conduce usando un exceso de complejo azufre trióxido de piridina, en presencia de trietilamina, como trietilamina, diisopropilamina y similares. Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto de 3 con aproximadamente 2.5 a

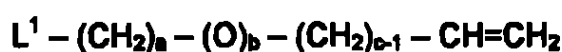
776

aproximadamente 3.5 equivalentes de complejo azufre trióxido piridina, y un exceso, preferiblemente aproximadamente 10 equivalentes, de dimetil sulfóxido, en presencia de un exceso, preferiblemente aproximadamente 5 equivalentes, de diisopropiletilamina en un diluyente inerte como diclorometano. Esta reacción se conduce generalmente a una temperatura que varía de aproximadamente -30°C a aproximadamente 0°C , preferiblemente a aproximadamente -10°C a aproximadamente -20°C , por cerca de 0.25 a cerca de 2 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Opcionalmente, el intermediario de aldehído resultante 4 es luego purificado usando procedimientos estándar tales como cromatografía, recristalización y similares.

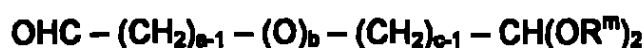
Alternativamente, el intermediario de aldehído 4 se puede preparar mediante la reacción primero de 1 con un compuesto de fórmula:



o



o



En donde cada L^1 , R^m , a , b y c son como se definieron aquí, para proporcionar un Intermediario de fórmula Vb o Vd. La ozonólisis de la olefina en Vd (i.e., usando O_3 , seguido de la descomposición del ozónido con un agente reductor, como fosfito de trimetilo, sulfuro de dimetilo y similares), luego produce al aldehído 4. Alternativamente, la hidrólisis del acetal de fórmula Vb (i.e., usando ácido acuoso) también produce el aldehído 4.

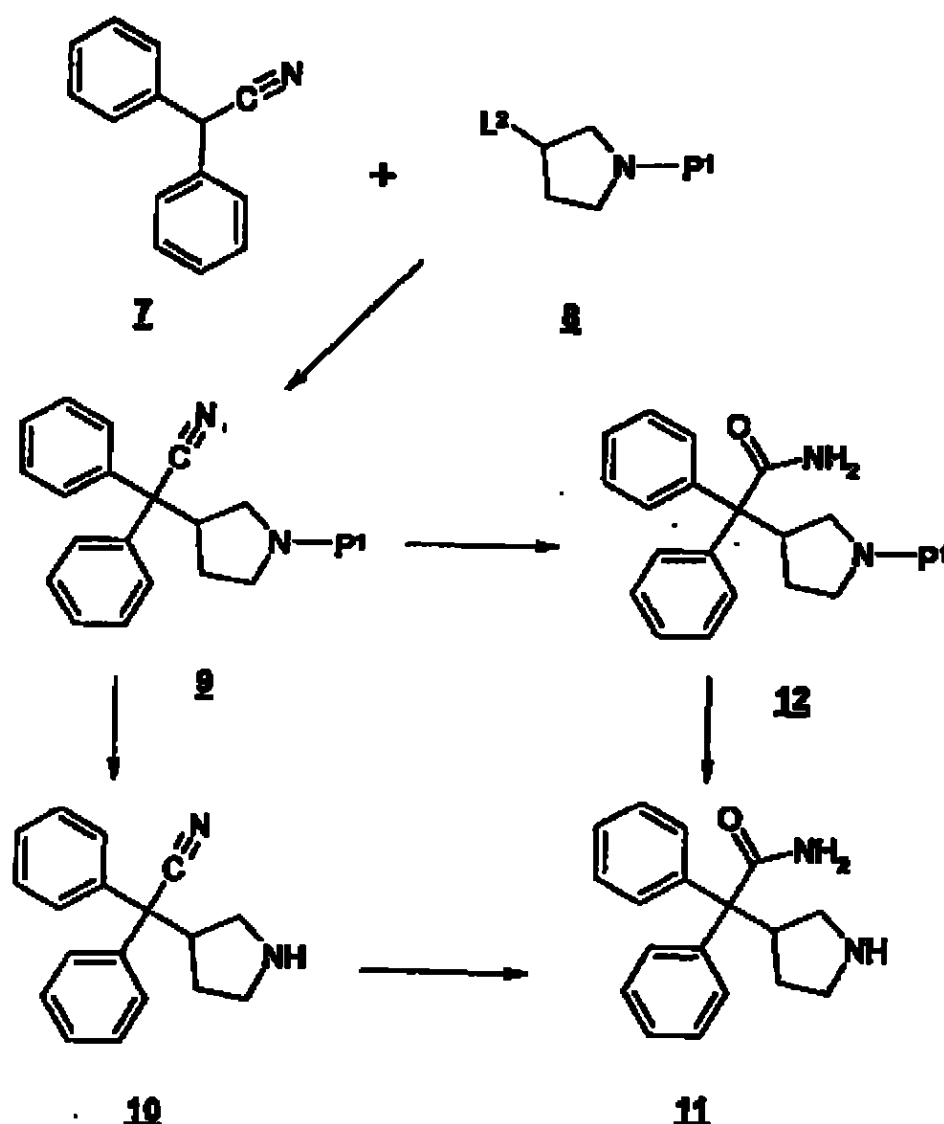
El intermediario de aldehído 4 es luego acoplado con el intermediario 5 de 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina para producir un compuesto de fórmula 6. Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto del aldehído 4 con aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.2 equivalentes de 5 en

presencia de un exceso, preferiblemente de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.5 equivalente, de un agente reductor adecuado en un diluyente inerte, como diclorometano. Agentes reductores adecuados incluyen, a manera de ilustración, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares. Preferiblemente, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio. Generalmente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, por cerca de 6 a cerca de 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El compuesto resultante de formula 6 es típicamente purificado usando procedimientos estándar tales como cromatografía, recristalización y similares.

Si se desea, el alcohol 3 también puede ser oxidado al ácido carboxílico correspondiente usando un agente oxidante fuerte, como ácido crómico, permanganato, ácido nítrico y similares. El ácido carboxílico resultante puede luego ser acoplado con el intermediario 5 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina para formar una amida, y la amida resultante es reducida con un agente reductor, como hidruro de diisobutilaminio, para producir el compuesto 6.

El compuesto de formula 1 usado en las reacciones descritas aquí se prepara fácilmente mediante los procedimientos ilustrados en el Esquema B.

Esquema B



Como se ilustra en el Esquema B, difenilacetónitrilo **7** reacciona con el intermediario **8**, en donde L^2 es un grupo saliente adecuado, como cloro, bromo, yodo, tosilo, mesilo y similares, y P^1 es un grupo protector de amino, tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, etoxycarbonilo, fenilcarbonilo y similares, para dar el intermediario **9**. Típicamente, esta reacción se conduce mediante primero la formación del anión del compuesto **7**, mediante el contacto de **7** con exceso, preferiblemente de aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.6 equivalentes de una base fuerte, como *tert*-butóxido de potasio, en un diluyente inerte como tetrahidrofurano, a una temperatura que varía entre aproximadamente -10°C

a aproximadamente 10°C, por cerca de 0.5 a cerca de 2.0 horas. El anión resultante luego reacciona *in situ* con aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.05 equivalentes de 8, a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C por cerca de 10 a cerca de 48 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Los compuestos de formula 8, en donde L² es un grupo saliente sulfonato éster, se preparan fácilmente a partir del alcohol correspondiente usando procedimientos y reactivos. Por ejemplo, el (S)-1-bencil-4-pirrolidinol se convierte fácilmente a (S)-1-bencil-3-(*p*-toluensulfonilo)pirrolidina mediante el tratamiento con aproximadamente 1.1 equivalentes de cloruro de *p*-toluensulfonilo y aproximadamente 1.2 equivalentes de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Otros compuestos de formula 8 se pueden preparar mediante procedimientos generales usando materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente.

El compuesto 9 es luego desprotegido usando procedimientos y reactivos convencionales para producir el compuesto 10. Por ejemplo, si P¹ en el compuesto 9 es un grupo protector de bencilo, el grupo bencilo se remueve fácilmente mediante la hidrogenólisis de transferencia usando una fuente de hidrógeno, como formato de amonio, y un catalizador como paladio sobre carbono. Preferiblemente, esta reacción se conduce usando la sal de clorhidrato o bromhidrato del compuesto 9 o en presencia de un ácido, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido oxálico y similares. Esta reacción de hidrogenólisis también puede ser conducida usando hidrógeno y un catalizador en presencia de un ácido. Ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 6.005,119, emitida el 21 de Diciembre de 1999 a N. Mori et al.

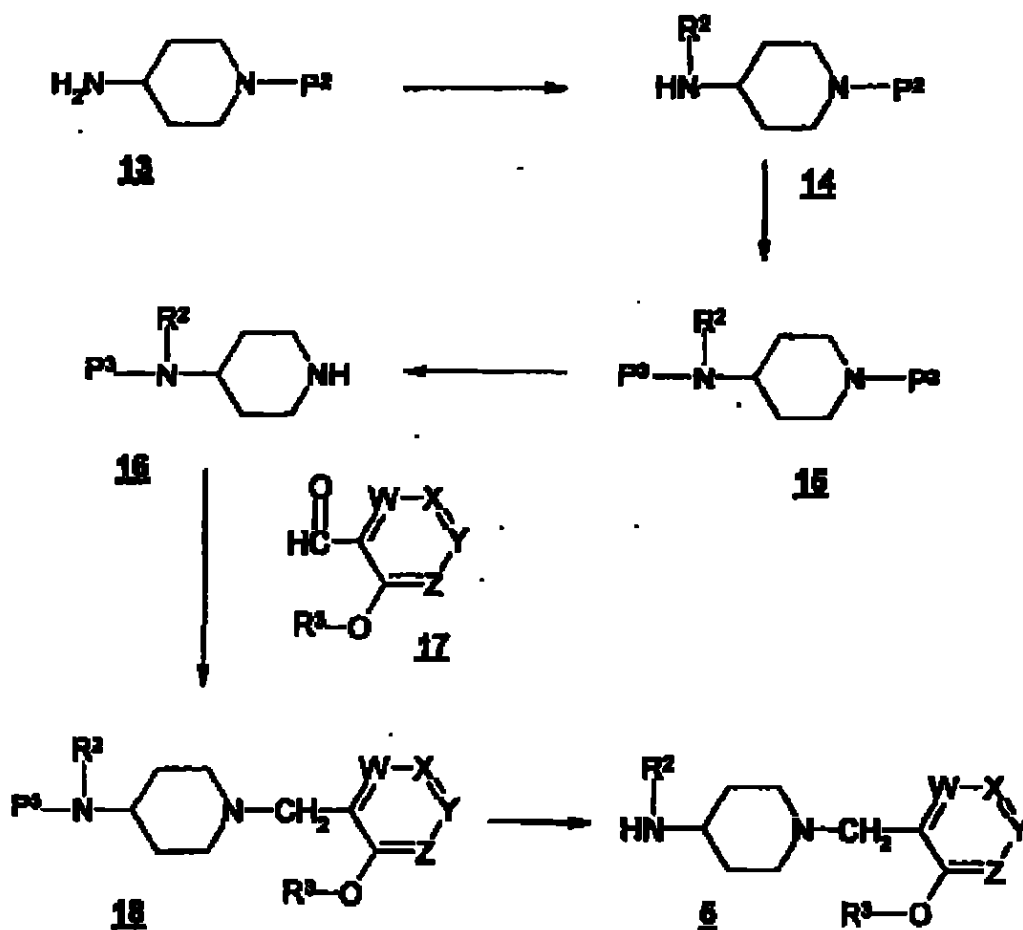
El grupo nitrilo del compuesto 10 es luego hidrolizado a la amida correspondiente (i.e., -C(O)NH₂), para producir un compuesto de formula 11. Esta reacción se conduce típicamente mediante el contacto de 10 con ácido sulfúrico acuoso, preferiblemente ácido sulfúrico al 80%, a una temperatura que varía de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 90°C, por cerca de 12 a cerca de 36 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Como se muestra en la Esquema B, la hidrólisis del grupo nitrilo a la amida también se

puede realizar antes de la remoción del grupo protector para producir 12, que puede luego ser desprotegido para proveer el compuesto 11.

Si se desea, el grupo nitrilo del compuesto 9 o 10 puede ser hidrolizado al ácido carboxílico correspondiente (i.e., $-\text{COOH}$) usando, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso que contiene peróxido de hidrógeno al aproximadamente 6 a aproximadamente 12%. El ácido carboxílico resultante puede luego ser acoplado a diferentes aminas (i.e., $\text{R}^6\text{R}^6\text{NH}$, en donde R^6 es como se definió aquí), para formar amidas sustituidas usando procedimientos y reactivos bien conocidos.

Los compuestos de 4-aminopiridina de formula 5 usados en las reacciones descritas aquí se pueden preparar mediante los procedimientos ilustrados en el Esquema C.

Esquema C



Como se muestra en el Esquema C, un compuesto de formula 13, cuando P^2 es un grupo protector de amino (como bencilo), es primero alquilado reductivamente con un aldehído o cetona para dar un compuesto de formula 14. Los compuestos de formula 13 están disponibles comercialmente, o se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando reactivos y procedimientos conocidos. Un compuesto de formula 13 preferido es 4-amino-1-bencilpiperidina que está disponible comercialmente en, por ejemplo Aldrich Chemical Company, Inc.

Los aldehídos y cetonas adecuados para uso en esta reacción incluyen, a manera de ejemplo, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, acetona, ciclopropanocarboxaldehído y similares.

Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto de 13 con un exceso, i.e., al menos 1.1 equivalentes del aldehído o cetona en presencia de un exceso, preferiblemente de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.3 equivalentes de un agente reductor adecuado en un diluyente inerte como metanol. Agentes reductores adecuados incluyen, a manera de ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares. Preferiblemente, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio. Generalmente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, por cerca de 1 a cerca de 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El compuesto resultante de formula 14 es típicamente purificado usando procedimientos estándar tales como cromatografía, recristalización y similares.

El grupo 4-amino del compuesto de formula 14 es luego protegido para proveer un compuesto de formula 15, en donde P^3 es un grupo protector de amino. Preferiblemente, P^2 y P^3 son grupos protectores diferentes que son seleccionados para permitir que P^2 sea removido selectivamente en presencia de P^3 . Por ejemplo, cuando P^2 es un grupo bencilo, P^3 es preferiblemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo (BOC); benciloxicarbonilo (Cbz); o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) o similares. Cuando P^3 es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, el compuesto 15 es típicamente preparado mediante el contacto de 14 con aproximadamente 1.0 a

aproximadamente 1.2 equivalentes de bicarbonato de di-*tert*-butilo en un diluyente inerte como diclorometano. Típicamente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C por cerca de 6 a cerca de 48 horas, o hasta que la reacción estaba sustancialmente completa.

El compuesto 15 es luego desprotegido usando procedimientos y reactivos estándar para producir el compuesto 16. Por ejemplo, cuando P² es un grupo bencilo, el grupo protector es removido mediante hidrogenólisis usando un catalizador como paladio sobre carbono. Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto de 15 con hidrógeno a una presión que varía de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 psi, en presencia de un catalizador como paladio sobre carbono al 10%. Esta reacción se conduce generalmente en un diluyente inerte como etanol a temperatura ambiente por cerca de 12 a 48 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

El compuesto 16 es luego acoplado con el aldehído 17 a condiciones de alquilación reductiva, para proveer el compuesto 18. Los aldehídos de fórmula 17 usados en esta reacción están disponibles comercialmente, o se pueden preparar con materiales de partida disponibles comercialmente, usando reactivos y procedimientos conocidos. Aldehídos representativos adecuados para uso en esta reacción incluyen, a manera de ejemplo, 3-metoxipiridin-2-carboxaldehído, 3-metoxipiridin-4-carboxaldehído, 2-metoxipiridin-3-carboxaldehído, 4-metoxipiridin-3-carboxaldehído y similares. La preparación de 2-metoxipiridin-3-carboxaldehído, 3-metoxipiridin-2-carboxaldehído, 4-metoxipiridin-3-carboxaldehído a partir de 2-metoxipiridina, 3-metoxipiridina y 4-metoxipiridina, respectivamente, está descrita en *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 69-73.

Típicamente, la reacción de acoplamiento se conduce mediante el contacto de 16 con aproximadamente 0.9 a aproximadamente 0.1 equivalentes de 17 en un diluyente inerte como diclorometano, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, por cerca de 1 a cerca de 6 horas. La imina resultante típicamente no es aislada, pero reacciona *in situ* con un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.3

equivalentes de un agente reductor adecuado. Agentes reductores adecuados incluyen, a manera de ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares. Preferiblemente, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio. Generalmente, esta reacción se conduce a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a aproximadamente 25°C , por cerca de 0.5 a cerca de 12 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El compuesto resultante de formula 18 es típicamente purificado usando procedimientos estándar tales como cromatografía, recristalización y similares.

El compuesto 18 es luego desprotegido usando procedimientos y reactivos convencionales para producir el compuesto 5. Por ejemplo, cuando P^3 es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, el grupo protector es removido mediante el tratamiento de 18 con ácido clorhídrico acuoso en un diluyente inerte como dioxano. Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto de 18 con ácido clorhídrico concentrado en dioxano, inicialmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C por cerca de 0.25 a 1 hora, y luego a temperatura ambiente por cerca de 6 a cerca de 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El compuesto resultante de formula 5 es típicamente purificado usando procedimientos estándar tales como cromatografía, recristalización y similares.

Alternativamente, en lugar de acoplar el aldehído 17 con 16, un ácido carboxílico correspondiente a 17 puede ser acoplado a 16 usando reactivos de acoplamiento y condiciones de reacción estándar para formar una amida. La amida puede luego ser reducida con un agente reductor como hidruro de litio aluminio, para formar el intermediario 5.

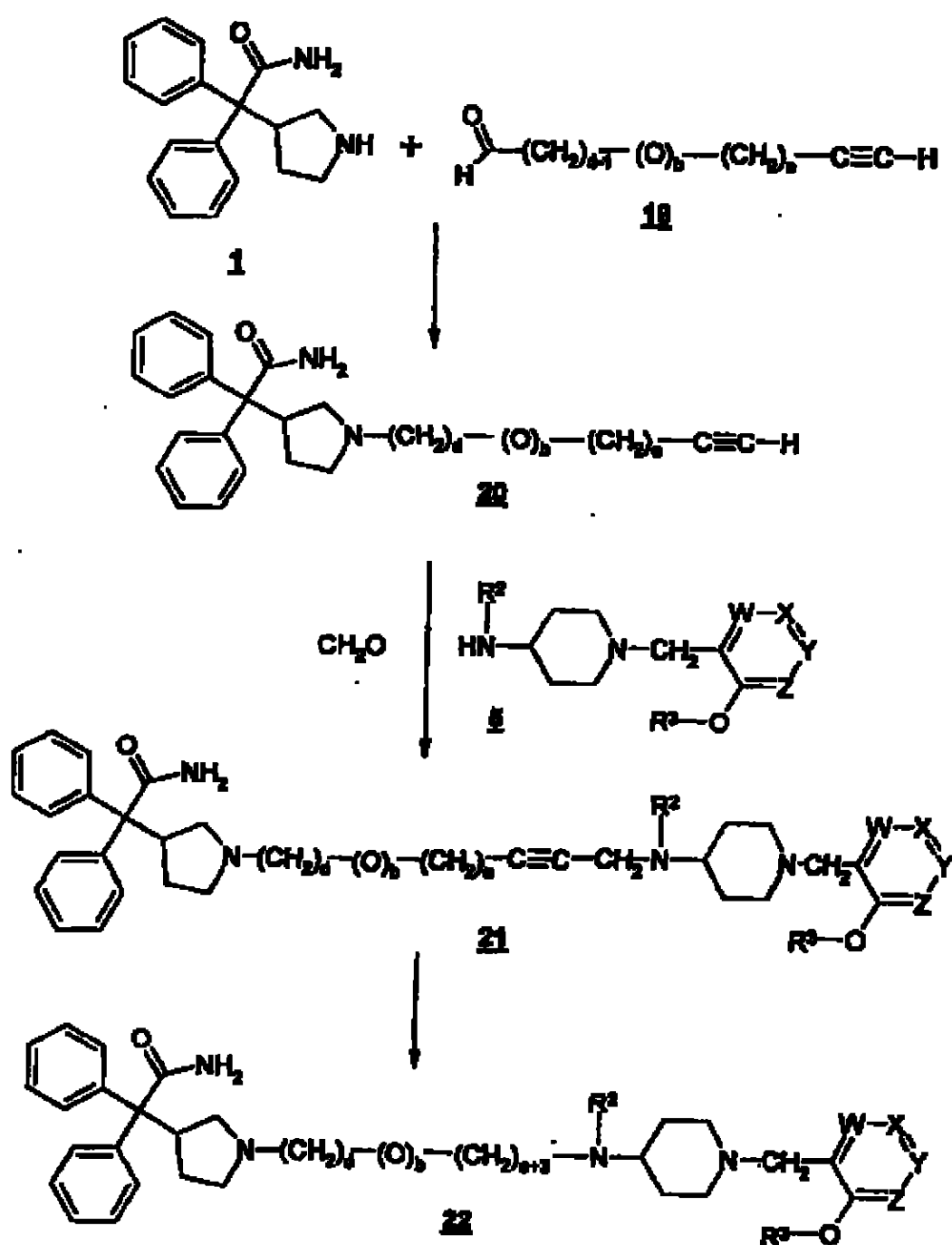
Los expertos en la técnica apreciarán que los pasos sintéticos ilustrados en los Esquemas A, B y C se pueden conducir en un orden diferente del mostrado, o usando reactivos diferentes a los descritos, para producir los compuestos de formula 5.

Por ejemplo, el intermediario 14 se puede acoplar al aldehído 4 en lugar del compuesto 5, usando los procedimientos descritos aquí. Después de la remoción del grupo protector (i.e., P²) del intermediario resultante, el aldehído 17 se puede acoplar al nitrógeno de la piridina usando los procedimientos descritos aquí para producir los compuestos de formula 6.

Adicionalmente, en lugar de oxidar el grupo hidroxilo del intermediario 3 a un aldehído, este grupo hidroxilo puede ser convertido en un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato, usando reactivos y procedimientos de reacción convencionales. El grupo saliente resultante es luego desplazado fácilmente con 4-amino-1-(piridilmetil)piridina 5 para producir el compuesto 6. Alternativamente, este grupo saliente también puede ser desplazado con el intermediario 14 para dar los compuestos de formula 6 después de la desprotección o acoplamiento al aldehído 17 como se describió anteriormente.

Los compuestos de esta invención también se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema D.

Esquema D



Como se muestra en el Esquema D, un compuesto de formula **1** primero se acopla con un aldehído de formula **19** para dar el intermediario de alquino **20**. Esta reacción se conduce típicamente mediante el contacto de **1** con aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.3 equivalentes de **19** en presencia de un agente reductor adecuado. Preferiblemente, esta reacción se conduce usando aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.1

equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio, y aproximadamente 1.0 equivalentes de ácido acético. Típicamente, esta reacción se conduce en un diluyente inerte como diclorometano, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, por cerca de 0.25 a cerca de 6 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Los aldehídos de formula 19 usados en esta reacción están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, usando reactivos y procedimientos estándar. Aldehídos representativos adecuados para uso en esta reacción incluyen, a manera de ejemplo, 5-hexin-1-al, 6-heptin-1-al, 7-octin-1-al, 4-oxa-7-octin-1-al y similares.

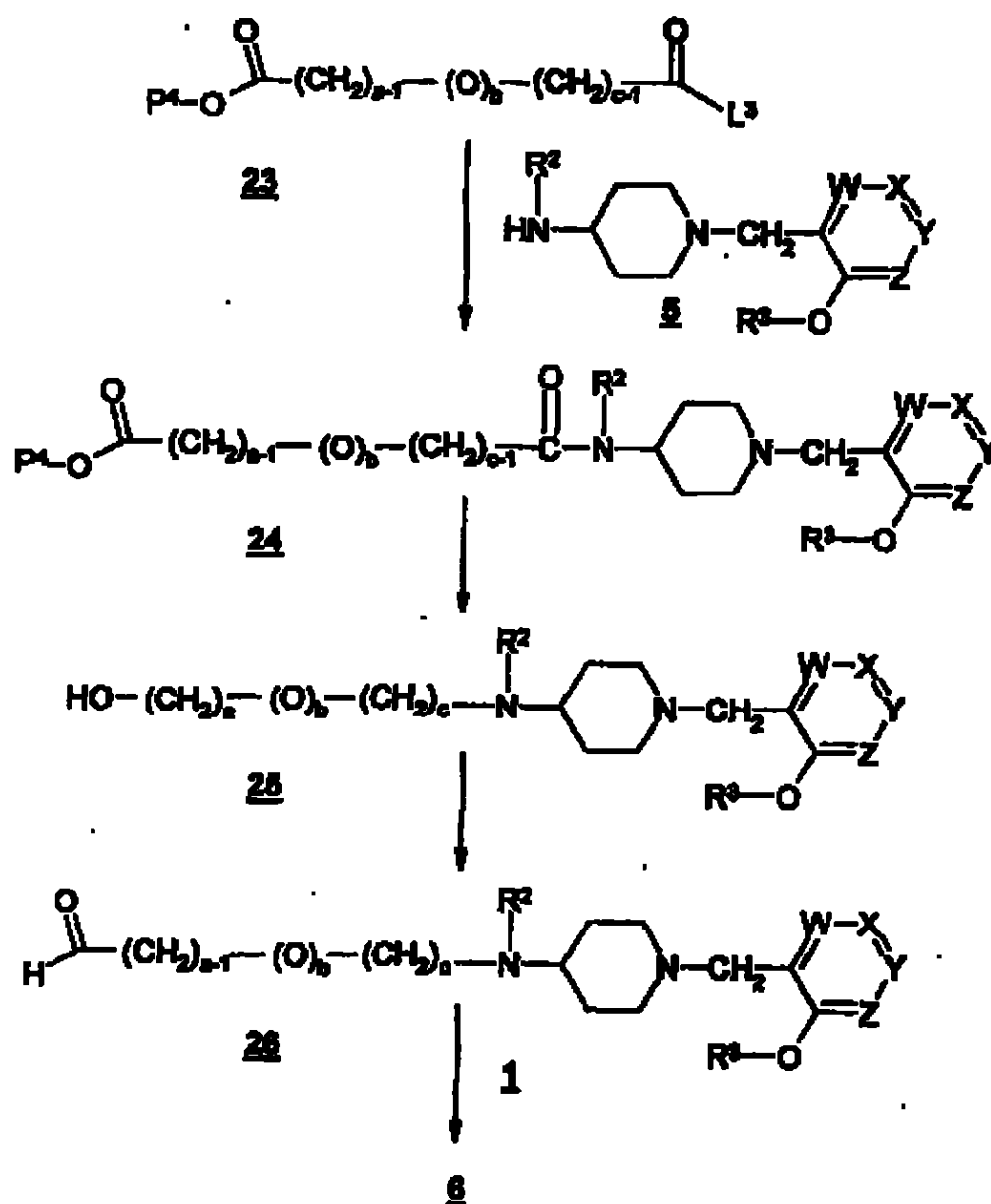
El intermediario alquino de formula 20 es luego acoplado a la 4-amino-1(piridilmetil)piperdina 5 usando formaldehído y un catalizador de cobre (I) para producir el intermediario 24. Típicamente, la reacción se conduce mediante el contacto de 20 con aproximadamente 1.05 a aproximadamente 1.2 equivalentes de 5 y aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.4 equivalentes de paraformaldehído en presencia de una cantidad catalítica, preferiblemente aproximadamente 0.2 equivalentes, de una sal de cobre (I) como cloruro de cobre (I). Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte como tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de aproximadamente 25°C a aproximadamente 75°C por cerca de 2 a cerca de 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

El intermediario resultante de formula 21 es luego reducido para proveer un compuesto de formula 22. Preferiblemente, esta reducción se conduce mediante el contacto de 21 con exceso, preferiblemente con aproximadamente 10 equivalentes de *p*-toluensulfonhidrazina, y un exceso, preferiblemente de 20 equivalentes de acetato de sodio. Típicamente, esta reacción se conduce mediante el contacto de una solución de 21 y *p*-toluensulfon-hidrazina en un diluyente inerte como 1,2-dimetoxietano, con una solución acuosa de acetato de sodio a una temperatura que varía de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C por cerca de 12 a cerca de 48 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El compuesto resultante de formula 22 es típicamente purificado usando

procedimientos estándar tales como cromatografía, recristalización y similares.

Los compuestos de esta invención también se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema E.

Esquema E



Como se muestra en el Esquema E, la 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina 5 puede reaccionar con el compuesto 23, en donde L³ es un grupo saliente como cloro o bromo, y P⁴ es un grupo protector de carboxi como metilo o etilo; para dar el intermediario de amida 24. Esta

reacción se conduce típicamente mediante el contacto de 5 con aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.2 equivalentes del compuesto 23 en presencia de un exceso, preferiblemente aproximadamente 1.2 a aproximadamente 2.0 equivalentes de una triaquilamina como *N,N*-diisopropiletilamina. Esta reacción se conduce típicamente en un diluyente inerte como diclorometano, a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a aproximadamente 25°C por cerca de 1 a acerca de 24 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

La amida 24 luego se reduce con un agente reductor de hidruro de metal como hidruro de litio aluminio, para producir el alcohol 25. Esta reacción se conduce típicamente mediante el contacto de 24 con exceso del agente reductor de hidruro de metal, preferiblemente con aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes de hidruro de aluminio litio en un diluyente inerte como tetrahidrofurano. Esta reducción se conduce generalmente a una temperatura que varía de aproximadamente -30°C a aproximadamente 10°C por cerca de 6 a cerca de 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

Usando los procedimientos descritos aquí anteriormente, el alcohol 25 puede ser luego oxidado al aldehído 26, y el 26 luego acoplado al intermediario 1 para producir los compuestos de fórmula 6. Alternativamente, el alcohol 25 se puede convertir en un grupo saliente, como cloro, bromo, mesilato o tosilato, y luego acoplarse al intermediario 1 usando los procedimientos descritos aquí anteriormente.

Finalmente, si se desea, los compuestos de óxido de N de piridina de esta invención se pueden preparar mediante la oxidación del compuesto de piridina correspondiente, con cualquier agente oxidante adecuado. Por ejemplo, los óxidos de N de piridina se pueden preparar usando peróxido de hidrógeno al 30% en ácido acético; ácido peracético al 40% en ácido acético; y similares.

Detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de esta invención o intermediarios de estos, están descritos en los Ejemplos establecidos más adelante.

Composiciones Farmacéuticas

La 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina sustituida y los compuestos relacionados de esta invención se administran típicamente a un paciente en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden ser administradas al paciente mediante cualquier ruta aceptable de administración que incluyen pero no se limitan a modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluyendo transdérmico) y parenteral.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Típicamente, tales composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 95% en peso del agente activo; preferiblemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso; y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60% en peso del ingrediente activo.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de esta invención. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. In este aspecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración particular está bien dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los ingredientes para tales composiciones están disponibles comercialmente en, por ejemplo,

Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A manera de ilustración, las técnicas de formulación convencionales están descritas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999);

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: (1) azúcares tales como lactosa, glucosa y sucrosa; (2) almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetil celulosa, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras supositorias; (9) aceites tales como aceite de almendras, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; (10) glicoles tales como propilen glicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; (12) ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) etil alcohol; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles usadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son típicamente preparadas mezclando o combinando total e íntimamente un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si es necesario o deseado, la mezcla resultante uniformemente mezclada puede ser formada o cargada en tabletas, cápsulas, píldoras y similares, usando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son preferiblemente empacadas en una forma de dosis de unidad. El término "forma de dosis de unidad" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificación a un paciente, i.e., cada unidad contiene una

cantidad predeterminada de agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea sola, o en combinación con uno o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosis de unidad pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, trociscos, cachets, grageas, polvos, gránulos; o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión aceite-en-agua o agua-en-aceite; o como un elixir o jarabe; y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

Cuando están destinadas para administración oral en una forma de dosis sólida (i.e., como cápsulas, tabletas, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de esta invención típicamente contendrán un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio. Opcionalmente o alternativamente, tales formas de dosis de unidad sólidas pueden también comprender: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sucrosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes de desintegración, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; (5) agentes retardantes en solución, tales como parafina; (6) acelerantes de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como cetil alcohol y/o glicerol monoestearato; (8) absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de estos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes amortiguadores.

Los agentes de liberación, agentes humectantes, endulzantes, agentes saborizantes y de perfume, preservativos y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de esta

invención. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamin tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los agentes recubrientes para tabletas, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de polivinil acetato (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), carboximetil etil celulosa (CMEC), succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), y similares.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden ser formuladas para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo usando, a manera de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en diferentes proporciones; u otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser formulados de forma que liberen solamente el ingrediente activo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinas, opcionalmente de una forma demorada. Ejemplos de composiciones encapsuladoras que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Formas de dosis líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a manera de ilustración, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Tales formas de dosis líquidas típicamente comprenden el ingrediente activo y un diluyente inerte, tal como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes, tales como etil alcohol, isopropil alcohol, etil carbonato, etil acetato, bencil alcohol, bencil benzoato, propilen glicol, 1-3-butilen glicol,

aceites (esp., aceites de semilla de algodón, maní, aceite, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de estos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de estos.

En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para administración inhalada. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración inhalada serán típicamente en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administran generalmente usando dispositivos de descarga bien conocidos, tales como inhaladores dosificadores, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de descarga similar.

Cuando son administradas mediante inhalación usando un contenedor presurizado, las composiciones farmacéuticas de esta invención típicamente comprenderán el ingrediente activo y un propelente adecuado, tal como diclorofluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Adicionalmente, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) que comprende un compuesto de esta invención, y un polvo adecuado para uso en un inhalador de polvo. Bases de polvo adecuadas incluyen, a manera de ejemplo, lactosa o almidón.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados transdérmicamente usando sistemas de descarga y excipientes transdérmicos conocidos. Por ejemplo, un compuesto de esta invención se puede mezclar con mejoradores de penetración, tales como propilen glicol, monolaurato de polietilen glicol, azacicloalcan-2-onas y similares, y se incorporan en un parche o sistema de descarga similar. Se pueden usar excipientes adicionales que incluyen agentes gelantes, emulsificantes y amortiguadores en tales composiciones transdérmicas si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden contener otros agentes terapéuticos que son co-administrados con un compuesto de formula I, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden además comprender uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo consistente de agonistas del receptor adrenérgico β_2 , agentes anti-inflamatorios (e.g., corticoesteroides y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), otros antagonistas del receptor muscarínico (i.e., agentes anti-colinérgicos), agentes anti-infecciosos (e.g., antibióticos o antivirales) y antihistaminas. Los otros agentes terapéuticos se pueden usar en forma de sales terapéuticamente aceptables o solvatos. Adicionalmente, si es apropiado, los otros agentes terapéuticos se pueden usar como estereoisómeros ópticamente puros.

Las siguientes formulaciones ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de las composiciones de la presente invención:

Formulación Ejemplo A

Las cápsulas duras de gelatina para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	250 mg
Lactosa (secada por aspersion)	200 mg
Estearato de magnesio	10 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y luego son cargados en una cápsula dura de gelatina (460 mg de composición por cápsula)

Formulación Ejemplo B

Las cápsulas duras de gelatina para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	20 mg
Almidón	89 mg
Celulosa microcristalina	89 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y luego son pasados a través de un tamiz U.S. de malla No. 45, y cargados en una cápsula dura de gelatina (200 mg de composición por cápsula)

Formulación Ejemplo C

Las cápsulas para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	100 mg
Polioxietilen sorbitan monooleato	50 mg
Polvo de almidón	250 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y luego son cargados en una cápsula gelatina (300 mg de composición por cápsula)

Formulación Ejemplo D

Las tabletas para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	10 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (10% p en agua)	4 mg
Carboximetil almidón de sodio	4.5 mg
Estearato de magnesio	0.5 mg
Talco	1 mg

Procedimiento Representativo: El ingrediente activo, el almidón y la celulosa son pasados a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y mezclados totalmente. La solución de polivinilpirrolidona es mezclada con los polvos resultantes, y esta mezcla es luego pasada a través de un tamiz U.S. de malla No. 14. Los gránulos producidos de esta forma son secados a 50-60°C y pasados a través de un tamiz U.S. de malla No. 18. El carboximetil almidón de sodio, estearato de magnesio y talco (previamente pasados a través de un tamiz U.S. de malla No. 60) son luego adicionados a los gránulos. Después del mezclado, la mezcla es comprimida en una máquina de tabletas para producir una tableta que pesa 100 mg.

Formulación Ejemplo E

Las tabletas para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	250 mg
Celulosa microcristalina	400 mg
Dióxido de silicio ahumado	10 mg
Ácido esteárico	5 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y luego comprimidos para formar tabletas (665 mg de composición por tableta)

Formulación Ejemplo E

Las tabletas de muesca simple para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	400 mg
Almidón de maíz	50 mg
Croscarmelosa de sodio	25 mg
Lactosa	120 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y comprimidos para formar una tableta de núcleo simple (600 mg de composición por tableta).

Formulación Ejemplo G

Una suspensión para administración oral se prepara de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1.0 g
Acido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
Azúcar granulada	25.5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12.85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Saborizante	0.035 mL
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 mL

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados para formar una suspensión que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 mL de suspensión.

Formulación Ejemplo H

Un polvo seco para administración mediante inhalación se prepara de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1.0 mg
Lactosa	25 mg

Procedimiento Representativo: El ingrediente activo es micronizado y luego mezclado con lactosa. Esta mezcla es luego cargada en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho son administrados usando un inhalador de polvo.

Formulación Ejemplo I

Un polvo seco para administración mediante inhalación en un inhalador dosificador, se prepara de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: Una suspensión que contiene 5% p de un compuesto de la invención, y 0.1% p de lecitina se prepara mediante la dispersión de 10 g de ingrediente activo como partículas micronizadas con tamaño medio de menos de 10 μm en una solución formada a partir de 0.2 g de lecitina disuelta en 200 mL de agua desmineralizada. La suspensión es secada por aspersion y el material resultante es micronizado hasta partículas que tienen un diámetro medio de menos de 1.5 μm . Las partículas son cargadas en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

195

Formulación Ejemplo J

Una formulación inyectable se prepara de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0.2 g
Solución amortiguadora de acetato de sodio (0.4 M)	2.0 mL
HCl (0.5 N) o NaOH (0.5 N)	c.s. hasta pH 4
Agua (destilada, estéril)	c.s.p. 20 mL

Procedimiento Representativo: Los ingredientes anteriores son mezclados y el pH es ajustado a 4 ± 0.5 usando HCl 0.5 N o NaOH 0.5 N.

Formulación Ejemplo K

Las cápsulas para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención (como sal de ácido naftalen-1-5-disulfónico)	40.05 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	259.2 mg
Estearato de Magnesio	0.75 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y luego son cargados en una cápsula gelatina (Tamaño #1, Opaca) (300 mg de composición por cápsula)

Formulación Ejemplo L

Las cápsulas para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención (como sal de ácido naftalen-1,5-disulfónico)	160.2 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	139.05 mg
Estearato de magnesio	0.75 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados totalmente y luego son cargados en una cápsula gelatina (Tamaño #1, Opaca) (300 mg de composición por cápsula)

Utilidad

La 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina sustituida y los compuestos relacionados de esta invención son útiles como antagonistas del receptor muscarínico y por lo tanto, tales compuestos son útiles para el tratamiento de condiciones médicas mediadas por los receptores muscarínicos, i.e., condiciones médicas que son mejoradas mediante el tratamiento con un antagonista del receptor muscarínico. Tales condiciones médicas incluyen, a manera de ejemplo, desórdenes del tracto genitourinario, tales como vejiga sobreactiva o hiperactividad del detrusor y sus síntomas; desórdenes del tracto gastrointestinales, tales como síndrome de intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia, desórdenes de hipermotilidad gastrointestinales y diarrea; desórdenes del tracto respiratorio, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y fibrosis pulmonar; arritmias cardíacas, tales como bradicardia sinusal; enfermedad de Parkinson; desórdenes cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer; dismenorrea y similares.

En particular, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de desórdenes del músculo liso en mamíferos incluyendo humanos. Tales desórdenes del músculo liso incluyen, a manera de

Ilustración, vejiga sobreactiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de intestino irritable.

Cuando se usan para tratar los desórdenes del músculo liso u otras condiciones mediadas por los receptores muscarínicos, los compuestos de esta invención típicamente serán administrados oralmente, rectalmente, parenteralmente o mediante inhalación en una dosis diaria simple o en múltiples dosis por día. La cantidad de agente activo administrada por dosis, o la cantidad total administrada por día típicamente será determinada por el médico del paciente y dependerá de factores tales como la naturaleza y severidad de la condición de los pacientes, la condición tratada, la edad y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta de administración y similares.

Típicamente, las dosis adecuadas para el tratamiento de desórdenes del músculo liso u otros desórdenes mediados por los receptores muscarínicos variarán de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg/día de agente activo; preferiblemente de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 10 mg/kg/día. Para un humano de 70 kg promedio, esta cantidad sería de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 3500 mg por día de ingrediente activo.

En una realización preferida, los compuestos de esta invención se usan para tratar la vejiga sobreactiva. Cuando se usan para tratar la vejiga sobreactiva, los compuestos de esta invención serán típicamente administrados oralmente en una dosis diaria simple o en dosis múltiples por día; preferiblemente en una dosis diaria simple. Preferiblemente, la dosis para tratar la vejiga sobreactiva variará de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 2000 mg/día.

En otra realización preferida, los compuestos de esta invención se usan para tratar un desorden respiratorio tal como enfermedad pulmones obstructiva crónica o asma. Cuando se usan para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los compuestos de esta invención serán típicamente administrados mediante inhalación en una dosis diaria simple o en dosis múltiples por día. Preferiblemente, la dosis para el tratamiento de

enfermedad pulmonar obstructiva o asma crónica variará de aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 10 mg/día.

Aún en otra realización preferida, los compuestos de esta invención también se usan para tratar el síndrome de intestino irritable. Cuando se usan para tratar el síndrome de intestino irritable, los compuestos de esta invención serán típicamente administrados oralmente o rectalmente en una dosis diaria simple o en dosis múltiples por día. Preferiblemente, la dosis para el tratamiento del síndrome de intestino irritable variará de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 2000 mg/día.

Si se desea, los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos que incluyen uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo consistente de agonistas del receptor adrenérgico β_2 (i.e., agonistas del adrenoceptor β_2), agentes anti-inflamatorios (e.g., corticosteroides y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), agonistas del receptor adrenérgico β_3 (i.e., agonistas del adrenoceptor β_3), otros antagonistas del receptor muscarínico (i.e., agentes anti-colinérgicos), agentes anti-infecciosos (e.g., antibióticos o antivirales), antihistaminas y otros agentes terapéuticos tales como cromilín sodio o teofilina.

Agonistas del receptor adrenérgico β_2 representativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a salmeterol, salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, terbutalina, albuterol, isoetarina, metaproterenol, bitolterol, pibuterol, levalbuterol y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Otros agonistas del receptor adrenérgico β_2 que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a 3-(4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]-etil)amino)hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida y 3(3-[[7-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)reptil]oxi]-propil)bencenosulfonamida y los compuestos relacionados revelados en WO 02/066422, publicado el 29 de agosto de 2002; 3-[3-(4-[[6-(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona y compuestos relacionados revelados en WO 02/070490, publicada el 12 de

Septiembre de 2002; 3-(4-[[6-(((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, 3-(4-[[6-(((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, N-(terc-butil)-3-(4-[[6-(((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, N-(terc-butil)-3-(4-[[6-(((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida y compuestos relacionados revelados en WO 02/076933, publicada el 3 de Octubre de 2002; 4-((1R)-2-((6-(2-[2,6-diclorobencil)oxi]etoxi)hexil)amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol y compuestos relacionados revelados en WO 02/024439, publicada el 27 de Marzo de 2003; y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Cuando se usa, el agonista del receptor adrenérgico β_2 estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, el agonista del receptor adrenérgico β_2 estará presente en una cantidad suficiente para proveer de aproximadamente 0.05 μg a aproximadamente 500 μg por dosis.

Corticoesteroides representativos que se puede usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiódico, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dien- 17β -carbotiódico, ésteres de beclometasona (e.g., el 17-propionato éster o el 17,21-dipropionato éster), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (e.g., el éster fluorato), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541, ST-126 y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Cuando se usa, el corticoesteroide estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, el agente anti-inflamatorio esteroide estará presente en una cantidad suficiente para proveer aproximadamente de 0.05 μg a aproximadamente 500 μg por dosis.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes anti-inflamatorios, e.g., NSAIDs (tales como cromoglicato de sodio; nedocromil de sodio; inhibidores de fosfodiesterasa (e.g., teofilina, inhibidores PDE4 o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados); antagonistas de leucotrieno (e.g., monteleukast); inhibidores de la síntesis de leucotrieno; inhibidores de iNOS; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de triptasa y elastasa; antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (e.g., agonistas de adenosina 2a); antagonistas de citocina (e.g., antagonistas de quimiocina tales como un anticuerpo interelucina (anticuerpo α IL), específicamente, una terapia α IL-4, una terapia α IL-13, o una combinación de estos); o inhibidores de la síntesis de citocina.

Por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4) o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados representativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácido *cis* 4-ciano(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona; *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Otros inhibidores PDE4 o PDE4/PDE3 mezclados incluyen AWD-12-281 (elbion); NCS-613 (INSERM); D-4418 (Chiroscience and Shering-Ploug); CI-1018 o PD-168787; compuestos de benzodioxol revelados en WO 99/16766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp); roflumilast (Byk-Gulden); compuestos de ftalazinona revelados en WO 99/47505 (Byk-Gulden); Pumafentrina (Byk-Gulden, ahora Altana); arofilina (Almiral-Prodesfarma); VM554/UM565 (Vernalis); T-440 (Tanabe Seiyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

Agonistas del receptor adrenérgico β_3 representativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácido 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxifenil]-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético; ácido 2-[2-cloro-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxifenil]-1-metiletil]amino]etil]-fenoxi]acético; y compuestos relacionados revelados en la Patente U.S. No. 6,538,152 B1, emitida el 25

de Marzo de 2003, y la Patente U.S. No. 6,376,707 B1, emitida el 23 de Abril de 2002. Otros agonistas del receptor adrenérgico β_3 adecuado incluyen los descritos en la Patente U.S. No. 6,353,025 B1, emitida el 5 de Marzo de 2003, y US 2003/0181726 A1, publicada el 25 de Septiembre de 2003. Cuando se usa, el agonista del receptor adrenérgico β_3 estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, el agonista del receptor adrenérgico β_3 estará presente en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día por humano adulto. La administración de un antagonista del receptor muscarínico de la presente invención en combinación con un agonista del receptor adrenérgico β_3 , es particularmente útil para el tratamiento de la vejiga sobreactiva y otros desórdenes urinarios. Tales compuestos, cuando son administrados simultáneamente o secuencialmente, tendrán efectos sinérgicos para el tratamiento de desórdenes del músculo liso tales como vejiga sobreactiva.

Antagonistas muscarínicos representativos (i.e., agentes anticolinérgicos) que se pueden usar en combinación con, y en adición a los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromhidrato de homatropina, bromhidrato de hiosciamina (d, l), bromhidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, metantelina, bromuro de propantelina, metil bromuro de anisotropina, bromuro de clinidio, copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo (Patilona), metilsulfato de hexociclo, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidil, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 y metoctramina y similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o para aquellos compuestos listados como una sal, sales alternas farmacéuticamente aceptables de este.

Antihistaminas representativas (i.e., antagonistas del receptor H_1) que se pueden usar en combinaciones con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a etanolaminas, tales como maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato; etilendiaminas, tales como amleato de pirilamina, clorhidrato

de tripelenamina y citrato de tripelennamina; alquilaminas tales como clorfeniramina y acrivastina; piperazinas tales como clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, clorhidrato de ciclizina, lactato de ciclizina, clorhidrato de meclizina y clorhidrato de cetirizina; piperidinas tales como astemizol, clorhidrato de levocabastina, loratadina o su análogo descarboetoxi, terfenadina y clorhidrato de fexofenadina; clorhidrato de azelastina y similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; para aquellos compuestos listados como una sal, las sales alternas farmacéuticamente aceptables de estos.

Las dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención están en el rango de aproximadamente 0.05 µg/día a aproximadamente 100 mg/día.

Como los compuestos de esta invención son antagonistas del receptor muscarínico, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para la investigación o estudio de sistemas o muestras biológicas que tienen receptores muscarínicos, o para descubrir nuevos antagonistas del receptor muscarínico. Tales sistemas o muestras biológicas comprenden los receptores muscarínicos M₁, M₂, M₃, M₄ y/o M₅. Más aún, como los compuestos de esta invención son antagonistas selectivos del subtipo del receptor muscarínico M₂, tales compuestos son particularmente útiles para estudiar el efecto del antagonismo selectivo de los receptores M₂ en un sistema o muestra biológica. Se puede usar cualquier sistema o muestra biológica que tiene receptores muscarínicos en tales estudios que se pueden conducir *in vitro* o *in vivo*. Sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para tales estudios incluyen, pero no se limitan a células, extractos celulares, membranas de plasma, muestras de tejido, mamíferos (tales como ratones, ratas, conejillos de indias, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares.

En esta realización, un sistema o muestra biológica que comprende un receptor muscarínico es contactado con una cantidad antagonizante del receptor muscarínico de un compuesto de esta invención. Los efectos del antagonismo del receptor muscarínico son luego determinados usando procedimientos y equipos convencionales tales como ensayos de ligamiento

de radioligando y ensayos funcionales. Tales ensayos funcionales incluyen cambios mediados por ligando en adenosin monofosfato cíclico intracelular (cAMP), cambios mediados por ligando en la actividad de la enzima adenilil ciclasa (que sintetiza cAMP), cambios mediados por ligando en la incorporación de guanosina 5'-O-(γ -tio)trifosfato($[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$) en membranas aisladas por medio del intercambio catalizado del receptor de $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ para GDP, cambios mediados por ligando de los iones de calcio intracelulares libres (medidos, por ejemplo, con un lector de placa de imagen enlazado de fluorescencia o FLIPR[®] de Molecular Devices, Inc.) Un compuesto de esta invención antagonizará o disminuirá la activación de los receptores muscarínicos en cualquiera de los ensayos funcionales listados anteriormente, o en ensayos de una naturaleza similar. Una cantidad antagonizadora del receptor muscarínico, de un compuesto de esta invención variará típicamente de aproximadamente 0.1 nanomolar a aproximadamente 100 nanomolar.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden usar como herramientas de investigación para descubrir nuevos antagonistas del receptor muscarínico. En esta realización, los datos de ligamiento del receptor (por ejemplo, como se determinan mediante un ensayo de desplazamiento de radioligando *in vitro*) para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba, se compara con los datos de ligamiento muscarínico para un compuesto de esta invención para identificar los compuestos de prueba que tienen aproximadamente el mismo o superior ligamiento muscarínico, si lo hay. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando el ensayo apropiado) como el análisis de los datos de prueba para identificar los compuestos de prueba de interés.

Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de esta invención son inhibidores potentes de la actividad del receptor M_2 . En consecuencia, en una realización preferida, esta invención está dirigida a compuestos de fórmula I que tienen una constante de disociación de inhibición para el subtipo de receptor M_2 menor o igual a 100 nM; preferiblemente, menor o igual a 50 nM; y más preferiblemente, menor o

igual a 10 nM (según lo determinado por los ensayos de desplazamiento de radioligando *in vitro*).

Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen selectividad sorprendente e inesperada para el subtipo de receptores M_2 relativo al subtipo de receptor M_3 . En consecuencia, en otra realización preferida, esta invención está dirigida a compuestos de formula I que tienen una relación hM_3/hM_2 de al menos 5; preferiblemente al menos 10; y más preferiblemente al menos 20 (según lo determinado por los ensayos de desplazamiento de radioligando *in vitro*). En una realización, la relación hM_3/hM_2 está en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 200; preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100.

Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de esta invención se puede demostrar usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, ensayos representativos están descritos en más detalle en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar esta invención y no deben interpretarse de ninguna forma como limitantes del alcance de esta invención. En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique de otra forma. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen su significado generalmente aceptado.

AC	=	adelinil ciclase
ACN	=	acetonitrilo
BSA	=	albúmina de suero bobino
BOC	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
cAMP	=	adenosin monofosfato cíclico
CHO	=	ovario de hámster chino
cpm	=	conteos por minuto
DCM	=	diclorometano

DIPEA	=	diisopropiletilamina
DME	=	dimetil éter de etilen glicol
DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	=	dimetil sulfóxido
dPBS=		solución salina amortiguada de fosfato de Dubelcco, sin CaCl ₂ y MgCl ₂
EDC=		clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida
EDTA	=	ácido etilendiamintetraacético
EtOAc	=	acetato de etilo
FBS	=	suero bovino fetal
GDP	=	guanosin 5'-difosfato
HEPES	=	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
hM ₁	=	subtipo 1 del receptor muscarínico humano
hM ₂	=	subtipo 2 del receptor muscarínico humano
hM ₃	=	subtipo 3 del receptor muscarínico humano
hM ₄	=	subtipo 4 del receptor muscarínico humano
hM ₅	=	subtipo 5 del receptor muscarínico humano
HOAt	=	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	=	cromatografía líquida de alto desempeño
K _i	=	constante de disociación de inhibición
MS	=	Espectrometría de masas
[³ H]NMS	=	metil cloruro de <i>N</i> -(<i>N</i> -metil- ³ H)escopolamina
OIS	=	salivación inducida de oxotremorina
PMB	=	<i>p</i> -metoxibencilo
PyBOP=		hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio
TEA	=	triethylamina
THF	=	tetrahidrofurano
TLC	=	cromatografía de capa delgada
TFA	=	ácido trifluoroacético
VIBC	=	contracción de la vejiga inducida de volumen
VIBC _{Amp} =		amplitud de contracción de la vejiga inducida de volumen

Todas las temperaturas reportadas en los siguientes ejemplos están en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otra forma. Además, a menos que se note de otra manera, los reactivos, materiales de partida y solventes fueron comprados a proveedores comerciales (tales como Aldrich, Fluka, Sigma y similares) y se usaron sin purificación adicional.

La HPLC se condujo usando un Agilent 1100 HPLC o instrumento equivalente bajo las siguientes condiciones, como se indica:

Método A de HPLC:

Columna:	Agilent Zorbax® Bonus-RP 5μ 4.6 x 250 mm
Longitud de onda del detector:	214 nm
Temperatura de Columna:	40°C
Velocidad de Flujo:	1.0 mL/min
Fases móviles:	A = acetonitrilo 2%, agua 98%, TFA 0.1% B = acetonitrilo 90%, agua 10%, TFA 0.1%
Volumen de inyección:	5 μL
Tiempo de corrida:	62 min
Gradiente:	2-40% de B en A

Método B de HPLC:

Columna:	YMC ODSA 5μ C18 4.6 x 50 mm
Longitud de onda del detector:	220 nm
Temperatura de Columna:	35°C
Velocidad de Flujo:	4.0 mL/min
Fases móviles:	A = metanol 10%, agua 90%, TFA 0.1% B = metanol 90%, agua 10%, TFA 0.1%
Volumen de inyección:	5 μL
Tiempo de corrida:	5 min
Gradiente:	0-100% de B en A

Método C de HPLC:

Columna: Intersil ODS-2 C18
 Longitud de onda del detector: 254 nm
 Temperatura de Columna: 35°C
 Velocidad de Flujo: 1.0 mL/min
 Fases móviles: A = metanol 5%, agua 95%, TFA 0.1%
 B = metanol 95%, agua 5%, TFA 0.1%
 Volumen de Inyección: 5 µL
 Tiempo de Corrida: 15 min
 Gradiente: 0-100% de B en A

Método D de HPLC:

Columna: ACE 5 C18, 4.6 mm x 25 cm
 Detector: DAD1, Señal = 230nm/10nm, Ref = 360 nm
 Temperatura de la Columna: 45 °C
 Velocidad de Flujo: 1.5 mL/min
 Fases Móviles: A = 20 mM TEA (pH 5.65)/acetonitrilo (98:2; v/v)
 B = 100 mM TEA (pH 5.5)/acetonitrilo (20:80; v/v)
 Volumen de Inyección: 20 µL
 Tiempo de Corrida: 38 min
 Gradiente: 10-80% de B en A

Ejemplo A

Preparación de

(S)-3-(1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidina

Paso A - Preparación de (6)-1-bencil-3-(p-toluensulfonilo)pirrolidina

A una solución agitada de (S)-1-bencil-3-pirrolidinol (44.3 g, 0.25 mol) y 1,4- diazabicyclo[2.2.2]octano (33.7 g, 0.3 mol) en 250 mL de *ter*-butil metil éter bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (52.4 g, 0.275 mol) en porciones durante 20 min. La mezcla

de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. El baño de hielo se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (20±5 h). Se añadió acetato de etilo (100 mL), seguido por una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 mL); solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 mL); solución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 mL); y entonces se secó sobre sulfato de sodio (80 g). El sulfato de sodio se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 mL) y el solvente se removió *in vacuo* para producir 78.2 g del intermediario del título como un sólido color hueso (rendimiento 94%; pureza 95% por Método B de HPLC).

Paso B - Preparación de (S)-1-bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-pirrolidina

A una solución agitada de difenilacetoniitrilo (12.18 g, 61.8 mmol) en THF anhidro (120 mL) a 0 °C, se añadió *ter*-butóxido de potasio (10.60 g, 94.6 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió (S)-1-bencil-3-(*p*-toluensulfonilo)-pirrolidina (20.48 g, 61.3 mmol) en una porción. El baño frío se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 5-10 min tiempo en el cual la mezcla de reacción se tornó en una solución homogénea marrón. La mezcla de reacción entonces se calentó a 40 °C durante la noche (20±5 h). Se permitió a la mezcla de reacción (suspensión amarillo brillante) enfriar hasta temperatura ambiente antes de adicionar agua (150 mL). La mayoría del THF entonces se removió *in vacuo* y se añadió acetato de isopropilo (200 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL); solución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 mL); y entonces se secó sobre sulfato de sodio (50 g). El sulfato de sodio se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (20 mL) y el solvente se removió *in vacuo* para producir 23.88 g del intermediario título como un aceite marrón claro (rendimiento > 99%, pureza 75% por Método B de HPLC, contaminado principalmente con exceso de difenilacetoniitrilo).

Paso C - Preparación de (S)-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina

Se disolvió (S)-1-bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina en acetato de isopropilo (ca. 1g/10 mL) y la solución se mezcló con un volumen igual de ácido clorhídrico acuoso 1N. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con un volumen igual de acetato de isopropilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se removió *in vacuo* para producir clorhidrato de (S)-1-bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina como un sólido espumoso amarillo claro. (Nota: esta sal clorhidrato también puede ser preparada durante el procedimiento de la Paso B).

A una solución agitada de clorhidrato de (S)-1-bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina (8.55 g, 21.98 mmol) en metanol (44 mL) se añadió paladio sobre carbón (1.71 g) y formato de amonio (6.93 g, 109.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C con agitación durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 mL). La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de Celita, lavando con metanol (20 mL). El filtrado se recolectó y la mayoría del metanol se removió *in vacuo*. El residuo se mezcló con acetato de isopropilo (100 mL) y carbonato de sodio acuoso al 10% (50 mL). Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio (20 g). El sulfato de sodio se filtró y lavó con acetato de isopropilo (20 mL). El solvente se removió *in vacuo* para producir 5.75 g del intermediario del título como un aceite amarillo claro (rendimiento 99.7%, pureza 71% por HPLC).

Paso D - Preparación de (S)-3-(1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidina

Se cargó un frasco de 200 mL con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno con (S)-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina (2.51 g) y H₂SO₄ al 80% (19.2 mL; pre-preparado con 16 mL de H₂SO₄ al 96% y 3.2 mL de H₂O). La mezcla de reacción entonces se calentó hasta 90 °C durante 24 h o hasta que el material de partida se consumió tal como se indicó por HPLC. Se permitió a la mezcla de reacción enfriar hasta temperatura ambiente y entonces se vertió sobre hielo (ca. 50 mL en volumen). Se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio

al 50% a la mezcla con agitación sobre un baño de hielo hasta que el pH se aproximó a 12. Se añadió diclorometano (200 mL) y se mezcló con la solución acuosa tiempo en el cual precipitó sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se recolectó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100mL) y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio (5 g). El sulfato de sodio se filtró y se lavó con diclorometano (10 mL). El solvente se removió *in vacuo* para producir el producto crudo como un sólido espumoso amarillo claro (ca. 2.2 g, pureza 86% por HPLC).

El producto crudo se disolvió en etanol (18 mL) con agitación. A esta solución se añadió una solución caliente de ácido L-tartárico (1.8 g) en etanol (14mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche (15±5 h). El precipitado resultante se aisló mediante filtración para producir un sólido color heso (ca. 3.2 g, pureza > 95% por HPLC). Se añadió metanol (15 mL) a este sólido y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante la noche (15 h). Se permitió a la suspensión enfriar hasta temperatura ambiente y se obtuvo un sólido blanco (~2.6 g, pureza > 99% por HPLC) después de la filtración. A este sólido se añadió acetato de etilo (30mL) y hidróxido de sodio acuoso 1 N (25 mL). Esta mezcla se mezcló hasta que se formaron dos capas distintas y entonces las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio (10 g). El sulfato de sodio se removió por filtración y el solvente se evaporó *in vacuo* para producir 1.55 g del intermediario del título como un sólido espumoso color hueso (rendimiento 58%; pureza > 99% por Método C de HPLC).

Ejemplo B

Preparación de

(S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-hidroxihept-1-il)pirrolidina

A una solución agitada de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (40 g, 142.7 mmol) y trietilamina (59.6 mL, 428 mmol) en acetonitrilo (1.1 L) a 40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota 7-bromo-1-heptanol (24 mL, 146 mmol) en acetonitrilo (100 mL).

La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 9 horas. Se permitió a la mezcla de reacción enfriar antes de remover el solvente bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano (500 mL) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 300 mL), seguido por agua (300 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (300 mL), y entonces se secó sobre sulfato de magnesio (10 g). El sulfato de magnesio se filtró y se lavó con diclorometano (100 mL). El solvente entonces se removió *in vacuo* para producir el producto crudo el cual se purificó sobre una columna corta (SiO₂) mediante la variación del eluyente desde 19:1:0.1 hasta 3:1:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH para producir 31.35 g del intermediario del título como un sólido blanco (rendimiento 56%; pureza > 95% por Método A de HPLC).

Ejemplo C

Preparación de

(S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-oxohept-1-il)pirrolidina

A una solución agitada de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-hidroxihept-1-il)pirrolidina (31.00 g, 78.57 mmol); *N,N*-diisopropiletilamina (68.4 mL, 392.8 mmol); y metil sulfóxido (60.7 mL, 785.7 mmol) en diclorometano (780 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -15 °C, se añadió complejo de trióxido de azufre piridina (37.5 g, 235.71 mmol) en porciones durante un periodo de 40 min. La mezcla de reacción se mantuvo entre -10 °C y -20 °C durante la adición. Entonces la reacción se agitó en este rango de temperatura durante 40±10 min. Se añadió agua desionizada (300 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con agua desionizada (200 mL), seguido por cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL) y entonces la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio (10 g). El sulfato de magnesio se filtró y se lavó con diclorometano (50 mL) y el solvente se redujo *in vacuo*. El jarabe resultante se lavó con éter de petróleo (2 x 200 mL) hasta remover la piridina y DMSO remanentes y el sólido blanco resultante se secó *in vacuo* para producir 33.02 g del intermediario del título (rendimiento 98%; pureza > 93% por Método A de HPLC quiral).

Ejemplo D
Preparación de
(S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(hex-5-in-1-il)pirrolidina

Paso A – Preparación de Hex-5-in-1-al

A una solución agitada de 5-hexin-1-ol (10.0 g, 0.10 mol) con agitación en diclorometano (1 L) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió DMSO (71 mL, 1.0 mol) seguido por DIPEA (174 mL, 1.0 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -15 °C y se añadió complejo de trióxido de azufre piridina (79.6 g, 0.5 mol) en porciones de 10 g durante 60 mins. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 hora antes de ser examinada mediante TLC (30% EtOAc/Hexano) hasta observar el consumo completo del material de partida. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (1 L), y la capa orgánica se separó y lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (3 x 500 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 mL), salmuera (1 L), y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se redujo *in vacuo* para producir el intermediario del título (NOTA: El producto es volátil, usar baño de agua fría y remover cuando el solvente se haya evaporado).

Paso B - Preparación de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(hex-5-in-1-il)pirrolidina

A una solución agitada de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (64.4 g, 0.23 mol); triacetoxiborohidruro de sodio (50.9 g, 0.24 mol) y ácido acético (13 mL, 0.23 mol) en diclorometano (511 mL) a temperatura ambiente, se añadió una solución de hex-5-in-1-al (26.14 g, 0.27 mol) en diclorometano (256 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (ca. 8 horas) y entonces la mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (30 mL) y la agitación se continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se diluyó con agua (750 mL) y se hizo básica hasta pH 5 utilizando hidróxido de sodio 10 N (18 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 N (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (10 g); se filtró y

entonces se concentró *in vacuo* para producir 67.6 g del intermediario del título como un sólido gomoso amarillo (rendimiento 83%).

Ejemplo E

Preparación de 4-metoxipiridina-3-carboxaldehído

Se añadió *ter*-butil litio (90.6 mL, 154 mmol; 1.7 M en pentano) a través de una cánula a una solución agitada de tetrahidrofurano (380 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C antes de adicionar 2-bromomesitileno (11.3 mL, 74.1 mmol) gota a gota. Se permitió a la mezcla de reacción agitar durante 1 hora a -78 °C. Se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C 4-metoxipiridina (5.79 mL, 57 mmol) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a -23 °C durante 3 horas. Entonces la mezcla de reacción se re-enfrió hasta -78 °C y se añadió dimetilformamida (6.62 mL, 85.5 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora a -78 °C. Se extinguió lentamente la mezcla de reacción a -78 °C con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL) y se permitió calentar hasta temperatura ambiente lentamente. Se añadió a la mezcla de reacción dietil éter (200 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre carbonato de potasio (20 g). Se removió el carbonato de potasio mediante filtración y se lavó con dietil éter (100 mL) y se removió el solvente bajo presión reducida. El 4-metoxi-3-piridincarboxaldehído resultante crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 5:95 etanol:acetato de etilo) para producir 4.79 g del intermediario del título como un sólido amarillo (rendimiento 61%; pureza > 98% por ¹H RMN).

Datos analíticos: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1H, CHO), 8.87 (s, 1H, ArH), 8.63 (d, 1H, J = 6, ArH), 6.92 (d, 1H, J = 6, ArH), 3.98 (s, 3H, CH₃O).

215

Ejemplo F**Preparación de 2-metoxipiridin-3-carboxaldehído**

Se preparó el intermediario del título utilizando el procedimiento del Ejemplo E y sustituyendo 2-metoxipiridina por 4-metoxipiridina.

Ejemplo G**Preparación de 3-metoxipiridin-2-carboxaldehído**

Se preparó el intermediario del título utilizando el procedimiento del Ejemplo E y sustituyendo 3-metoxipiridina por 4-metoxipiridina.

Ejemplo H**Preparación de la Sal de Ácido Monobenzóico de 4 -Isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina****Paso A - Preparación de 1-bencil-4-isopropilaminopiperidina**

Se agitó una solución de 4-amino-1-bencilpiperidina (45.8 g, 0.24 mol) y acetona (531 mL) a temperatura ambiente durante 12 horas. Entonces la mezcla de reacción se redujo a ca. 150 mL *in vacuo*. A esta mezcla se añadió metanol (100 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (61.2 g, 0.29 mol) en metanol (350 mL), previamente enfriado hasta 5 °C en un baño de hielo/agua, y esta mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 0.5 horas. El baño de hielo/agua se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se re-enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo/agua. A esta mezcla se añadió ácido clorhídrico concentrado (75 mL) hasta que el pH de la mezcla de reacción se aproximó a 3. La mezcla se agitó durante 1 hora y entonces se concentró *in vacuo* hasta aproximadamente 600 mL y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (200 mL) para disolver los sólidos. La capa acuosa se lavó con acetato de isopropilo (400mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se ajustó hasta pH 12 con hidróxido de sodio acuoso 10 N (200mL) y se añadió acetato de isopropilo (600 mL). Esta mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura

ambiente y entonces las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio (600 mL) y se secó sobre sulfato de sodio (80 g). El sulfato de sodio se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El solvente se removió *in vacuo* para producir 52.0 g del intermediario del título como un aceite amarillo (rendimiento 95%).

Paso B - Preparación de 1-bencil-4-(*N*-ter-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piperidina

Se enfrió una solución de 1-bencil-4-isopropilaminopiperidina (69.7 g, 0.30 mol) en diclorometano (200 mL) hasta 5 °C en un baño de hielo/agua. A esta solución se añadió dicarbonato de di-*ter*-butilo (72.0 g, 0.33 mol) en diclorometano (180 mL). La temperatura no alcanzó más de 5 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 0.5 horas y entonces el baño de hielo/agua se removió. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y entonces se concentró *in vacuo*. El aceite amarillo resultante se colocó bajo vacío durante 2 horas tiempo en el cual cristalizó lentamente para producir 98 g del intermediario del título como cristales en forma de aguja amarillo claro (rendimiento > 99%).

Paso C - Preparación de 4-(*N*-ter-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piperidina

Se pasó un flujo de nitrógeno durante 15 minutos a una solución de 1-bencil-4-(*N*-ter-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piperidina (79.0 g, 0.24 mol) en etanol (140 mL). Esta solución entonces se añadió a un frasco Parr de 2 L que contenía una mezcla de paladio al 10% sobre carbón (15.8g; ca. 50 % p. agua) en etanol (100 mL), cuya solución había sido pasada con nitrógeno durante 15 minutos. Esta mezcla de reacción se colocó en un agitador Parr bajo hidrógeno a 3.44×10^5 Pa (50 psi) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita y la Celita se lavó con etanol. El filtrado entonces se concentró *in vacuo* para producir 57.0 g del intermediario del título como un sólido blanco (rendimiento > 99%).

216

Paso D - Preparación de 4-(N-ter-butoxicarbonil-N-isopropilamino)-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

Se agitó una solución de 4-(N-ter-butoxicarbonil-N-isopropilamino)piperidina (118 g, 0.49 mol) en dicloroetano (600 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se añadió 4-metoxipiridin-3-carboxilato (63.5 g, 0.46 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y entonces se enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (124 g, 0.58 mol) en dicloroetano (600 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 minutos. Entonces se removió el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió entonces ácido acético (30 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas, y entonces se concentró hasta la mitad de su volumen original. Esta solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se añadió hidróxido de sodio acuoso 10 N (350 mL). Esta mezcla se agitó durante 0.5 horas y entonces la capa orgánica se separó y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N (400 mL). La capa acuosa entonces se lavó tres veces con diclorometano (400mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (40 g). El sulfato de sodio se filtró y se lavó con diclorometano (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para producir 177 g del intermediario del título como un aceite amarillo (rendimiento > 99% ; pureza 74% por GC).

Paso E - Preparación de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

Una solución de 4-(N-ter-butoxicarbonil-N-isopropilamino)-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (17.0 g, 0.047 mol) en dioxano (93 mL) se enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo/agua. A esta solución se añadió ácido clorhídrico concentrado (40mL) y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 15 minutos. Entonces el baño de hielo/agua se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción entonces se concentró *in vacuo* hasta sequedad, se diluyó con diclorometano (100 mL) y se añadió lentamente hidróxido de sodio acuoso 10 N (PRECAUCION: muy

exotérmico) hasta que el pH fue de 14. La mezcla se agitó por 0.5 horas y la capa orgánica entonces se separó y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano (200 mL). Las capas orgánicas entonces se separaron y secaron sobre sulfato de sodio (10 g). El sulfato de sodio se removió por filtración y la capa orgánica se concentró *in vacuo* para producir 7.8 g del intermediario del título como un aceite amarillo (rendimiento 65%; pureza 83% por GC).

Paso F - Preparación de Sal de Ácido Monobenzoico de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

A un frasco de reacción de 1L equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se añadió 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (45.7 g, 0.174 mol) y 200 mL de MTBE. La mezcla resultante se calentó hasta 50-55 °C para disolver el sólido. A esta solución se añadió una solución de ácido benzoico (21.3 g, 0.174 mol) en 100 mL de MTBE a 50-55 °C (Nota: Puede ser necesitado calor para disolver el ácido benzoico en MTBE). Esta mezcla se agitó a 50-55 °C durante 30 minutos y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con 50 mL de MTBE y entonces se secó bajo vacío a 40 °C durante 16 horas para producir 54.9 g del intermediario del título como un sólido blanco (rendimiento 82%; pureza $\geq 99\%$).

Preparación de 4-isopropilamino-1-(4-alcoxipirid-3-ilmetil)piperidinas

Si se desea, el grupo metilo del sustituyente 4-metoxi de la 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina puede ser intercambiado por otros grupos alquilo utilizando el siguiente procedimiento general:

A una solución 1 M de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina en DMF se añadió etóxido de sodio (2 eq.), seguido por Na_2SO_4 anhidro (10 eq). La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 15-20 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno y un haluro de alquilo (5-10 eq.) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 30 a 60 min. La reacción entonces fue

extinguida con agua (10 veces el volumen de la mezcla de reacción). La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (volumen igual de agua). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió *in vacuo* para producir el producto deseado, típicamente como un aceite.

Por ejemplo, utilizando este procedimiento, se prepararon los siguientes intermediarios:

(a) Isopropil-[1-(4-isopropoxipiridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amina: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.60 (hept, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.94 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (br d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.47 (ddd, $J = 4.2, 4.2, 10.8$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 2.4, 11.7, 11.7$ Hz, 2H), 1.82 (br d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H) ppm; MS m/z 292.2 (esperado 291.43 para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$);

(b) Isopropil-[1-(4-*n*-propoxipiridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amina: MS m/z 292.2 (esperado 291.43 para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$);

(c) Isopropil-[1-(4-(2-fluoroetoxy)piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amina: MS m/z 296.3 (esperado 295.40 para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}$); y

(d) Isopropil-[1-(4-(1-bromo-1,1-difluorometoxy)piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amina: MS m/z 378.26 (esperado 378.26 para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$).

Adicionalmente, el sustituyente bromo en el intermediario (d) anterior puede ser intercambiado por un sustituyente fluoro para producir isopropil-[1-(4-(trifluorometoxy)piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amina utilizando el siguiente procedimiento:

A una solución de isopropil-[1-(4-(1-bromo-1,1-difluorometoxy)piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]amina (215 mg, 0.57 mmol) en fluoruro de hidrógeno-piridina (1 mL) a temperatura ambiente se añadió óxido de mercurio(II) (rojo, 147.9 mg, 0.68 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente

después de 17 h, los componentes volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se diluyó con metanol (5 mL) y se filtró. Al filtrado se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el precipitado negro resultante se removió por filtración. El paso se repitió usando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ adicional hasta que no se observó precipitado negro. El solvente entonces se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ acuoso = 1/0.1/0.05) para producir 12.3 mg del compuesto del título como un aceite amarillo ($R_f = 0.2$).

Datos analíticos: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.20 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.81-2.96 (m, 3H), 2.14 (br dd, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.69 (dddd, $J = 3.3, 12.0, 12.0, 12.0$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H) ppm; MS m/z 318.3 (esperado 317.35 para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$).

Ejemplo I

Preparación de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}piperidina

Paso A – Preparación del ácido 3-(3-bromopropoxi)propiónico

Se añadió a un frasco 3-bromopropanol (25 mL, 0.28 mol) y β -propiolactona (5.0 mL, 0.07 mol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 14 h. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se removió el exceso de 3-bromopropanol bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en diclorometano (300 mL) y se extrajo con hidróxido de sodio 1 N (300 mL). Entonces la capa acuosa se acidificó hasta pH 2 y se extrajo con diclorometano (300 mL). La capa orgánica entonces se lavó con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se removió bajo presión reducida para producir 9.4 g del intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional (rendimiento 64 %).

Datos analíticos: ^1H RMN (CDCl_3): δ 3.65 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.11 (t, 2H).

Paso B – Preparación de cloruro de 3-(3-bromopropoxi)propionilo

A una solución agitada de ácido 3-(3-bromopropoxi)propiónico (15.2 g, 72.2 mmol) en CCl_4 (250 mL) se añadió SOCl_2 (5.5 mL, 76.0 mmol) y DMF (20 gotas) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir el intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso C - Preparación de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-3-(bromopropoxi)propionamida

El cloruro de 3-(3-bromopropoxi)propionilo crudo del Paso B se disolvió en diclorometano (250 mL) y se adicionó gota a gota a una solución de 1-bencil-4-(isopropilamino)piperidina (16.7 g, 72 mmol) y diisopropilamina (11.8 mL, 86.0 mmol) en diclorometano (300 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 mins y entonces a temperatura ambiente durante 2 hrs. Entonces la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró *in vacuo* para producir 29.0 g del intermediario del título (rendimiento 95% para Pasos B y C).

Datos analíticos: MS m/z 425.3 (MH^+).

Paso D - Preparación de 4-[N-(7-bromo-4-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

A una solución agitada de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-3-(bromopropoxi) propionamida (28.2 g, 66 mmol) en THF (300 mL) se añadió BH_3 -THF (100 mL, 2.0 M en THF, 200 mmol) y la mezcla de reacción se reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente y se añadió metanol gota a gota hasta que se detuvo la evolución de gas hidrógeno. Entonces la mezcla se concentró bajo presión

reducida y se disolvió en diclorometano (500 mL). La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1N (500 mL) y se removió la capa orgánica. Entonces la capa acuosa se hizo básica hasta pH 12 utilizando hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 mL), salmuera (400 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía con sílica gel (diclorometano/metanol/amoníaco acuoso:9/0.5/0.05) para producir 20.5 g del intermediario del título (rendimiento 76%).

Datos analíticos: MS m/z 411.4 (MH^+).

Paso E - Preparación de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

Se disolvió 4-[N-(7-bromo-4-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina (6.0 g, 15 mmol) en DMF (100mL) y 4-metil-2-pentanona (300 mL). A esta mezcla se añadió carbonato de sodio (3.2 g, 30 mmol), 3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (4.91 g, 18 mmol) y ioduro de potasio (250 mg, 1.5 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 110 °C durante 21 h. Después de la finalización, la reacción se llevó a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía con sílica gel (diclorometano/metanol/amoníaco acuoso: 9/1/0.1) para producir 6.21 g del intermediario del título (rendimiento 56%).

Datos analíticos: MS m/z 611.7 (MH^+).

Paso F - Preparación de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino]piperidina

A una solución agitada de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina (9.3 g, 15.0 mmol) en ácido acético (100 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbón (0.90 g, 10% p/p) y Pd sobre carbón (0.90 g, 10% p/p). Entonces el recipiente de la reacción se evacuó y se llenó con gas de hidrógeno (3 veces). Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura

ambiente durante 16 h y entonces se pasó un flujo de gas de nitrógeno. Los catalizadores se removieron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer 7.18 g del intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional (rendimiento 92 %).

Datos analíticos: MS m/z 521.3 (MH^+).

Ejemplo J
Preparación de
4-(N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-
N-(isopropil)amino)piperidina

Paso A - Preparación de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-2-cloroacetamida

A una mezcla de 1-bencil-4-(isopropilamino)piperidina (8 g, 34.45 mmol) y DIPEA (7.2 mL, 41.3 mmol) en 200 mL de diclorometano se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (3.01 mL, 37.9 mmol) en diclorometano (400 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo/hexano/trietilamina: 42.5/56.5/1) para producir 5.35 g del intermediario del título como un aceite viscoso (rendimiento 50%).

Datos analíticos: MS: 309 (MH^+).

Paso B - Preparación de N-(1-benzilpiperidin-4-il)-N-isopropil-2-(4-hidroxibut-1-oxi) acetamida

Se reflujo 1,4-Butanodiol (16 mL, 178 mmol) con hidróxido de sodio (970 mg, 24.3 mmol) en *ter*-butanol (8 mL) durante 2 h tiempo en el cual el hidróxido de sodio sólido se disolvió. Entonces la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-2-cloroacetamida (5.0 g, 16.2 mmol) en *ter*-

butanol (8 mL). Entonces la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de remover el *ter*-butanol bajo presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y esta solución se lavó con bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Entonces la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio: 90/9/1) para producir 4.73 g del intermediario del título como un aceite viscoso (rendimiento 81%).

Datos analíticos: MS: 363 (MH⁺).

Paso C - Preparación de 4-[N-(7-hidroxi-3-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

A una solución de N(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-2-(4-hidroxibut-1-oxi)acetamida (4.7 g, 13 mmol) en THF (30 mL) se adicionó lentamente hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (20 mL, 19.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se extinguió mediante adición lenta de hidróxido de sodio acuoso al 15% a 0 °C hasta que no se observó formación de gas. Después de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se formó un sólido y la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con THF tres veces. Entonces el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y esta solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo* para producir 3.71 g del intermediario del título (rendimiento 82%).

Datos analíticos: MS: 349 (MH⁺).

Paso D - Preparación de 4-[N-(7-bromo-3-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

Se trató 4-[N-(7-hidroxi-3-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina (3.7 g, 10.6 mmol) con dibromotriphenilfosforano (11.2 g, 26.6 mmol) en diclorometano durante 2 h. Entonces la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio 1 N, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional.

225

Paso E - Preparación de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino-1-bencilpiperidina

Una mezcla de 4-[N-(7-bromo-3-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina (del Paso D), 3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidina (3.28 g, 11.7 mmol) y trietilamina (4.5 mL, 31.9 mmol) en acetonitrilo se reflujo durante 24 h. El acetonitrilo se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N hasta un pH de aproximadamente 1 a 2. Después de lavado con acetato de etilo (4x), la capa acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio acuoso al 50% hasta un pH de aproximadamente 13 a 14 a 0 °C. Entonces la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio: 90/9/1) para producir 2.08 g del intermediario del título como un sólido blanco (rendimiento 32%).

Datos analíticos: MS 611 (MH⁺).

Paso F - Preparación de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}piperidina

A una solución agitada de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-bencilpiperidina (2.08 g, 3.4 mmol) en ácido acético (30 mL) se añadió Pd(OH)₂ sobre carbón (0.20 g, 10% p/p) y Pd sobre carbón (0.20 g, 10% p/p). Entonces el recipiente de reacción se evacuó y se llenó con gas de hidrógeno (3 veces). Entonces se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se pasó un flujo de gas de nitrógeno por el recipiente de reacción y los catalizadores se removieron por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir 1.69 g del intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional (rendimiento 95 %).

226

Datos analíticos :MS 521 (MH⁺).

Ejemplo K

Preparación de

4-(N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino)-1-bencilpiperidina

Paso A - Preparación de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-4-clorobutiramida

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-clorobutirilo (5.3mL, 47.4 mmol) en diclorometano (400 mL) a una mezcla de 1-bencil-4-(isopropilamino)piperidina (10 g, 43.07 mmol) y DIPEA (9.0mL, 51.7 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces la solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo/hexano/trietilamina: 42.5/56. 5/1) para producir 5.0 g del intermediario del título como un aceite viscoso (rendimiento 35%).

Paso B - Preparación de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-4-(2-hidroxietoxi)butiramida

Se calentó una mezcla de etilenglicol (15 mL, 268 mmol) y N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-isopropil-4-clorobutiramida (5.0 g, 14.9 mmol) a 140 °C durante 2 h en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. Entonces la mezcla de reacción se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con hidróxido de sodio 1 N, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera; y se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio: 90/9/1) para producir 2.72 g del intermediario del título como un aceite viscoso (rendimiento 51%).

Paso C - Preparación de 4-[N-(7-hidroxi-5-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

A una solución de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-isopropil-4-(2-hidroxietoxi)butiramida (2.7 g, 7.5 mmol) en THF (20 mL) se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (11.3 mL, 11.3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se extinguió mediante adición lenta de hidróxido de sodio acuoso al 15% a 0 °C hasta que no se observó formación de gas. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se formó un sólido y la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con THF tres veces. Entonces el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y esta solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo* para producir 2.13 g del intermediario del título (rendimiento 82%).

Paso D - Preparación de 4-[N-(7-bromo-5-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

Se trató 4-[*N*-(7-hidroxi-5-oxahept-1-il)-*N*-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina (2.0 g, 5.7 mmol) con dibromotrifenilfosforano (6.1 g, 14.4 mmol) en diclorometano durante 2 h. Entonces la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio 1 N, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso E - Preparación de 4-[N-(7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il)-5-oxahept-1-il)-N-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina

Una mezcla de 4-[*N*-(7-bromo-3-oxahept-1-il)-*N*-(isopropil)amino]-1-bencilpiperidina (del Paso D), 3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (1.8 g, 6.3 mmol) y trietilamina (2.4 mL, 17.3 mmol) en acetonitrilo se refluxó durante 24 h. El acetonitrilo se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N hasta un pH de aproximadamente 1 a 2. Después de lavado con acetato de etilo (4x), la capa acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio acuoso al 50% hasta un pH de aproximadamente 13

a 14 a 0 °C. Entonces la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio: 90/9/1) para producir 1.02 g del intermediario del título como un sólido blanco (rendimiento 29%).

Ejemplo L

Preparación de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-oxohept-1-il)pirrolidina

Paso A - Preparación de 7,7-dimetoxiheptanal

Se añadió cicloheptano a un frasco de fondo redondo de tres cuellos que contiene metanol grado UV bajo en agua (concentración 0.5 M). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C, y se burbujó ozono durante 45 minutos. La solución se purgó con nitrógeno con el fin de prevenir la oxidación. Se añadió ácido *p*-toluensulfónico (10 mol%), y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0 °C (tiempo total de la reacción dos horas). El ácido se neutralizó mediante la adición de exceso de bicarbonato de sodio sólido (4.0 equivalentes) y después la mezcla se agitó durante 15 minutos, se añadió sulfuro de dimetilo (2.2 eq). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró mediante remoción del solvente en un evaporador rotatorio. Se añadió agua (10 mL/g) y la mezcla heterogénea se agitó durante 30 minutos. El producto crudo se extrajo con MTBE (2 x 20 mL/g) y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por destilación al vacío (p. de e. observado 80-85 °C, a una presión de aproximadamente 1.0 mm) para producir el intermediario del título.

Paso B - Preparación de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenil)-1-(7,7-dimetoxihept-1-il)pirrolidina

A un frasco de 50L de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, baño de enfriamiento y un termómetro se añadió (S)-3-(1-carbamoil-1,1- difenilmetil)pirrolidina (2.5 kg, 8.93 mol) y

diclorometano (20 L) y esta mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente 7,7-dimetoxi-heptanal (1.71 kg, 9.82 mol) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Esta mezcla de reacción se agitó entre 0 y 5 °C durante 1 hr y entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.27 kg, 10.72 mol) en pequeñas porciones durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs. Entonces se adicionó una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% (20 L) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 20 °C y entonces la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. Entonces las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 L) y después se secó sobre sulfato de sodio (2 kg) durante aproximadamente 3 hrs. Después de la separación de la capa orgánica del sulfato de sodio, la capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 10 L bajo presión reducida. Entonces esta mezcla se purificó por cromatografía con sílica gel (40 kg) utilizando la siguiente secuencia de eluentes: diclorometano (100 L); MeOH 3%, DCM 97%, como se necesite; MeOH 5%, DCM 95%, como se necesite; y MeOH 10%, DCM 90%, como se necesite. Entonces las fracciones que contienen el intermediario deseado se combinaron (R_f 0.3; MeOH 10% /DCM 90%) y se concentraron a una temperatura menor de 30 °C para producir 3.3 kg del intermediario del título.

Paso C – Preparación de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-oxohept-1-il)pirrolidina

A un frasco de 50 L de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, baño de enfriamiento y un termómetro se añadió el intermediario del Paso B (3.3 kg, 7.25 mol) y acetonitrilo (15 L). Esta mezcla se enfrió a menos de 10 °C y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (15 L) mientras se mantenía la temperatura de reacción a menos de 20 °C. Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente entre 2 y 5 hrs. Después se adicionó diclorometano (20 L) y esta mezcla se agitó durante 30 minutos y entonces se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 L) y se secaron sobre sulfato de sodio (4 kg) durante al menos 3 horas. Después de la separación de la capa orgánica del

sulfato de sodio, la capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 20 L bajo presión reducida a una temperatura menor a 25 °C. Esta solución que contiene aproximadamente 1.5 kg del intermediario del título, como la sal clorhidrato, se utilizó en reacciones subsecuentes sin purificación adicional. Alternativamente, si se desea, la solución después puede ser concentrada adicionalmente y el residuo resultante purificado por procedimientos convencionales.

Ejemplo 1

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

Método A: A un frasco de 50 mL equipado con una entrada de nitrógeno se le agregó (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-oxohept-1-il)pirrolidina (2.36 g, 6.0 mmol); 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (1.61 g, 6.1 mmol) y diclorometano (12 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.65 g, 7.8 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 20 horas (tiempo al cual esencialmente todo el compuesto pirrolidina de partida había reaccionado, según lo determinó la HPLC). Luego la reacción fue neutralizada mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 6N (12 mL) y las capas fueron separadas. La capa acuosa se lavó con diclorometano (12 mL) y, después de la separación, se agregó isopropil acetato (40 mL) a la capa acuosa. Luego la capa acuosa se hizo básica a pH 4 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuoso 10N (alternativamente se puede usar hidróxido de amonio conc.). Las capas fueron separadas y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 mL); y se secó sobre sulfato de sodio (5 g). El sulfato de sodio se filtró, y el solvente fue removido *in vacuo* para dar 2.4 g de producto crudo como un sólido espumoso amarillo claro (63% rendimiento; R_f = con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ = 88:10:2). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de SiO_2 (60 g, SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ = 90:10:1 (300 mL) a 85:15:1 (300 mL)). Las fracciones apropiadas se combinaron para dar 0.98 g del compuesto del

título como un sólido blanco (26% rendimiento; 968% pureza mediante el método A de HPLC).

Método B: Alternativamente, el compuesto del título se preparó mediante el siguiente procedimiento:

Paso A - Síntesis de 4-(N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-2-in-il]-N-(isopropil)amino)-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

A una solución agitada de (S)-3-(1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)-1-(hex-5-in-1-il)pirrolidina (17.8 g, 49.4 mmol), paraformaldehído (1.93 g, 64.2 mmol) y 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (14.3 g, 54.3 mmol) en THF (247 mL) bajo nitrógeno a 55°C, se le agregó cloruro de cobre (I) (0.978 g, 9.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C por 5 horas y luego el solvente se removió a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano (250 mL) y se filtró a través de Celita, lavando con diclorometano (50 mL). El filtrado se lavó con hidróxido de sodio 5N (3 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio (10 g). El solvente fue luego removido *in vacuo* para proveer 29.8 g del intermediario del título como un sólido amarillo pálido (95% rendimiento).

Paso B - Síntesis de 4-(N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino)-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

El alquino del Paso A (28.4 g, 47 mmol) y *p*-toluensulfonhidrazina (87.5 g, 470 mmol) se disolvieron en DME (700 mL) y se llevaron a reflujo (ca. 85°C). Luego se agregó una solución de acetato de sodio (77.1 g, 940 mmol) en agua (470 mL) por gotas a la velocidad aproximada de 20 mL/hora, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo continuamente por 18 horas. La mezcla de reacción se dejó luego enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionó hidróxido de sodio 10N para ajustar el pH a 12. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con hidróxido de sodio 1N (2 x 350 mL) y luego se extrajeron con ácido clorhídrico 1N (2 x 350 mL). Los extractos acuosos ácidos combinados se

hicieron básicos hasta pH 12 con hidróxido de sodio 10 N, y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (400 mL), y se secaron sobre sulfato de magnesio (10 g). El sulfato de magnesio se filtró y se lavó con acetato de etilo (200 mL) y el solvente se removió *in vacuo* para dar el compuesto del título.

Método C: Alternativamente, el compuesto del título se preparó mediante el siguiente procedimiento:

Paso A – Preparación de 7,7.-dimetoxiheptanal

Se agregó ciclohepteno (20.0 g, 0.208 mol) a un frasco redondo de tres cuellos que contenía metanol grado UV bajo en agua (concentración 0.5 M). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, y se burbujeó ozono durante 45 minutos. La solución se purgó con nitrógeno con el fin de evitar la oxidación. Se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (3.96 g, 0.021 mol), y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0°C (tiempo de reacción total de 2 horas). El ácido fue neutralizado mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido en exceso (69.9 g, 0.832 mol) y que después la mezcla se agitó por 15 minutos, se adicionó sulfuro de dimetilo (28.6 g, 0.46 mol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró mediante remoción del solvente en un evaporador rotatorio. Se agregó agua (10 mL/g) y la mezcla heterogénea se agitó por 30 minutos. El producto crudo se extrajo con MTBE (2 x 20 mL/g) y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante destilación al vacío (p.e. observado 80-85°C a una presión de aproximadamente 1.0 mm), para dar 28.95 g del intermediario del título.

Paso B – Preparación de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7,7.-dimetoxihept-1-il)pirrolidina

A un frasco de tres cuellos de 500 mL equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, baño de enfriamiento y un termómetro, se le adicionó (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidina (25 g, 0.089 mol) y diclorometano (200 mL). Esta mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C y

se agregó lentamente 7,7-dimetoxiheptanal (18.6 g, 0.107 mol). Durante la adición, la temperatura de reacción se mantuvo a 5°C o menos. La mezcla resultante se agitó de 0 a 5°C por 1 hora y luego se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (24.6 g, 0.116 mol) por un período de 30 minutos. Durante esta adición, la temperatura de reacción también se mantuvo a 5°C o menos. La mezcla resultante luego se agitó de 0 a 5°C por 6 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de carbonato de potasio al 5% (200 mL) mientras la temperatura de reacción se mantuvo a menos de 20°C, y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La capa orgánica fue separada y lavada con salmuera (100 mL) y luego se secó con sulfato de sodio (20 g). La capa orgánica fue luego concentrada al vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 mL, y esta mezcla fue purificada mediante cromatografía de silica gel eluyendo con un gradiente de 1 a 10% v/v de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas y concentradas al vacío para producir 28 g del intermediario del título como un aceite (72% rendimiento).

Datos analíticos: ¹HNMR (CDCl₃) δ: 7.44-7.15 (m, 10H); 5.88 (s, 2H); 4.33 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H); 3.30 (s, 6H); 3.10-2.92 (m, 3H); 2.76-2.64 (m, 1H); 2.61-2.52 (m, 2H); 2.30 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.56 (m, 4H); 1.26 (m, 7H).

Paso C – Preparación de (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7-oxohept-1-il)pirrolidina

A un frasco de tres cuellos de 500 mL equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, baño de enfriamiento y un termómetro, se le adicionó (S)-3-(1-carbamoil-1,1-difenilmetil)-1-(7,7-dimetoxihept-1-il)pirrolidina (16 g, 0.036 mol) y acetonitrilo (100 mL). Esta mezcla se enfrió a aproximadamente 10°C y se agregaron 100 mL de ácido clorhídrico acuoso 1N mientras se mantenía la temperatura de reacción a 20°C o menos. La mezcla resultante se agitó a 20 ± 5°C por 2 horas. La mezcla de reacción luego se extrajo con diclorometano (1 x 200 mL y 2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (200 mL) y secadas con sulfato de sodio (40 g). La capa orgánica fue luego

concentrada al vacío a aproximadamente 25°C hasta un volumen de aproximadamente 200 mL. Esta solución, que contenía el intermediario del título como la sal de clorhidrato, se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso D – Preparación de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

A un frasco de tres cuellos de 500 mL equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, baño de enfriamiento y un termómetro, se le adicionó benzoato de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (14.1 g, 0.036 mol) y solución de sal de clorhidrato (S)-3-(1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)-1-(7-oxohept-1-il)pirrolidina (200 mL) del paso C anterior. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se enfrió de 10 a 15°C. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio por porciones (9.3 g, 0.044 mol) durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente de 15 a 20 horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada de 0 a 10°C y la reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 6N (200 mL) mientras la temperatura de reacción se mantuvo a 25°C o menos. La capa acuosa fue separada y lavada con diclorometano (3 x 100 mL) y luego se hizo básica hasta aproximadamente pH 12 adicionando hidróxido de amonio acuoso concentrado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (1 x 200 mL y 1 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL) y luego concentradas al vacío. El residuo resultante se disolvió en MTBE (250 mL) y la solución de MTBE fue luego lavada con agua (3 x 100 mL), salmuera (100 mL), secada sobre sulfato de sodio (30 g) y filtrada. La solución de MTBE fue luego concentrada al vacío para dar 19 g del compuesto del título como un aceite (81.5% rendimiento; 94.9% pureza mediante el Método D de HPLC).

El compuesto del título (1 g) fue purificado mediante cromatografía de sílica gel eluyendo con un gradiente de metanol de 3% a 10% v/v en diclorometano que contenía hidróxido de amonio concentrado al 0.5%. Las fracciones que contenían el compuesto del título fueron combinadas y

concentradas al vacío para dar 0.6 g del compuesto del título como un aceite (98.6% de pureza mediante el Método D de HPLC).

Datos analíticos: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41 (s, 1H); 8.39 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H); 7.33-7.14 (m, 8H); 6.76 (d, $J=5.6$ Hz, 1H); 5.74 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.52 (s, 2H); 3.42 (m, 1H); 3.10-2.78 (m, 4H); 2.70-2.25 (m, 8H); 2.10-1.85 (m, 3H); 1.70-1.52 (m, 4H); 1.48-1.15 (m, 10H); 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

La sal de di(ácido metanosulfónico) del compuesto del título se preparó de la siguiente forma:

A un frasco de 5L se le agregó 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (593 g, 0.93 mol) y 1.44 L de etanol absoluto, y la mezcla se agitó para disolver el aceite. Luego la mezcla fue enfriada a 0-5°C y se agregó una solución de 142.5 g de ácido metanosulfónico (142.5 g, 1.48 mol) en 98 mL de etanol absoluto, a 5°C. La mezcla se agitó a 5-10°C y luego se agregó a 37.5 mL de MTBE lentamente, y esta mezcla se agitó por 30 min a 10-15°C. El sólido resultante fue filtrado y disuelto en 5 L de agua destilada. La solución de agua se trató con carbón activado (70 g) y se filtró. El filtrado fue congelado a -40°C y liofilizó por 72 horas para dar 481 g del di(ácido metanosulfónico) (79% rendimiento, 99.1% pureza mediante HPLC).

La sal de tri(ácido metanosulfónico) del compuesto del título se preparó de la siguiente forma:

Un frasco Erlenmeyer de 100 mL se cargó con 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (3.9 g, 6.1 mmol) y acetonitrilo (32 mL) y a la disolución, se agregaron agua (25 mL) y ácido metanosulfónico (1.29 mL, 1.91 g, 19.9 mmol) para traer el pH a aproximadamente 5. Luego la solución se congeló en un baño de hielo seco/acetona y se liofilizó por 48 horas para producir 5.5 g de la sal de tri(ácido metanosulfónico) como un sólido color hueso (100% rendimiento, 97.4% pureza mediante HPLC).

Datos analíticos: MS m/z 640.5 (MH^+).

La sal del ácido naftalen-1,5-disulfónico del compuesto del título se preparó de la siguiente forma:

A un frasco de 100 mL se le agregó 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (10.45 g, 16.33 mmol) y metanol (53 mL). Después que el compuesto se disolvió, la solución fue enfriada a aproximadamente 10°C, y se agregó tetrahidrato de ácido naftalen-1,5-disulfónico (4.37 g, 15.15 mmol) por porciones, mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de los 10°C. Cuando la adición estuvo completa, la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se agregó lentamente durante 2 h a una mezcla de isopropanol (530 mL) y MTBE (265 mL) a 0-5°C. Esta mezcla luego se agitó por 1 hora, y el sólido resultante se filtró y lavó con MTBE (50 mL). Luego el sólido fue secado al vacío a temperatura ambiente por 5 días. Durante este tiempo, el sólido se removió de la cámara de secado en los días 2 y 4, y se corrió a través de un molino de bolas (400 rpm, 3 x 2 min). Este proceso produjo 12 g de la sal del título (80% rendimiento) como un polvo blanco amorfo (98.9% pureza mediante HPLC; 65.1% de contenido de base libre con referencia al estándar de referencia).

Datos analíticos: FTIR (cm^{-1}): 1671.7 (w), 1593.5 (w), 1497.6 (w), 1291.2 (w), 1220.9 (m), 1180.3 (m), 1030.1 (s); MS m/z 640.8 (MH^+ base libre); 928.8 (MH^+ base libre + sal); Anál. Calc. para $C_{50}H_{65}N_5O_8S_2$; C, 63.30; H, 7.52; N, 7.14; S, 6.15. Encontrado: C, 63.53; H, 7.65; N, 7.23; S, 6.30.

Esta sal tenía una relación molar de ácido naftalen-1,5-disulfónico a 4-{*N*-[7-(3-(*S*)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-*N*-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina de aproximadamente 0.95 a 1, según lo determinó la ^1H NMR (relación de protones de anillo de naftaleno a protones de anillo de piridina).

Si se desea, las sales de ácido naftalen-1,5-disulfónico de esta invención se pueden purificar adicionalmente usando el siguiente procedimiento de suspensión: A la sal de ácido naftalen-1,5-disulfónico de 4-

{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina (8.0 g) se le agregó isopropanol (80 mL). La suspensión resultante se agitó por 6 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla fue filtrada y los sólidos fueron lavados con MTBE (2 x 40 mL). y luego secados al vacío y nitrógeno por 16 horas, para producir 7.8 g del compuesto del título (97.5% de recuperación en peso).

Ejemplo 2

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

A una solución agitada de **4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}piperidina** (500 mg, 0.96 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó 4-metoxi-3-piridincarboxaldehído (145 mg, 1.06 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (426 mg, 1.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 14 h y luego el solvente se removió a presión reducida. A la mezcla resultante se le agregó acetato de etilo/agua 1:1 (1.0 mL) y esta mezcla se cromatografió sobre silica gel de fase reversa (elusión de gradiente, acetonitrilo/H₂O) para producir 289 mg del compuesto del título (47% rendimiento).

Datos analíticos: MS *m/z* 642.5 (MH⁺); R_f 1.43 (ACN:H₂O 10-70, HPLC de fase reversa).

Ejemplo 3

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

A una solución agitada de **4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}piperidina** (52 mg, 0.1 mmol) en dicloroetano (1 mL) se le agregó 4-metoxi-3-piridincarboxaldehído (13.7 mg, 0.1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio

(24 mg, 1.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 14 h y luego el solvente se removió a presión reducida. Al residuo resultante se le agregó una mezcla de ácido acético/agua 1:1 (1.0 mL) y esta mezcla se cromatografió sobre silica gel de fase reversa (elusión de gradiente, acetonitrilo/H₂O) para producir 27 mg del compuesto del título (42% rendimiento).

Datos analíticos: MS 642 (MH⁺).

Ejemplo 4

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

A una solución agitada de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}piperidina (50.5 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (1 mL) se le agregó 2-metoxipiridin-3-carboxaldehído (205.7 mg, 0.15 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 14 h y luego el solvente se removió a presión reducida. A la mezcla resultante se le agregó acetato de etilo/agua 1:1 (1.0 mL) y esta mezcla se cromatografió sobre silica gel de fase reversa (elusión de gradiente, acetonitrilo/H₂O) para producir el compuesto del título.

Datos analíticos: MS *m/z* 626.4 (MH⁺); R_f 2.11 (ACN:H₂O 2-75, HPLC de fase reversa).

Ejemplo 5

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 4, y sustituyendo 3-metoxipiridin-2-carboxaldehído en lugar de 2-metoxipiridin-3-carboxaldehído.

Datos analíticos: MS m/z 626.4 (MH^+); R_f 2.08 (ACN:H₂O 2-75, HPLC de fase reversa).

Ejemplo 6

Síntesis de

4-{N-[7-{3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil}pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 4, y sustituyendo 4-metoxipiridin-3-carboxaldehído en lugar de 2-metoxipiridin-3-carboxaldehído.

Datos analíticos: MS m/z 626.4 (MH^+); R_f 2.04 (ACN:H₂O 10-70, HPLC de fase reversa).

Ejemplo 7

Síntesis de

4-{N-[7-{3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil}pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il}-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2, y sustituyendo 1-bencil-4-(etilamino)piridina por 1-bencil-4-(isopropilamino)piperidina.

Ejemplo 36

Síntesis de

4-{N-[7-{3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil}pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino}-1-(4-*n*-propoxipirid-3-ilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1, y sustituyendo 4-isopropilamino-1-(4-*n*-propoxipirid-3-ilmetil)piperidina en lugar de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina. En esta reacción, se agregaron 1.2 equivalentes de ácido

acético (con base en 1.0 equivalentes del aldehído) a la mezcla de reacción durante la reacción de alquilación reductiva. El compuesto del título se purificó mediante HPLC de fase reversa para producir el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético.

Datos analíticos: MS m/z 668.4 (MH^+).

Ejemplo 37

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-isopropoxipirid-3-ilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1, y sustituyendo 4-isopropilamino-1-(4-isopropoxipirid-3-ilmetil)piperidina en lugar de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina. En esta reacción, se agregaron 1.2 equivalentes de ácido acético (con base en 1.0 equivalentes del aldehído) a la mezcla de reacción durante la reacción de alquilación reductiva. El compuesto del título se purificó mediante HPLC de fase reversa para producir el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético.

Datos analíticos: MS m/z 668.4 (MH^+).

Ejemplo 98

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina

Paso A – Preparación de 4-cloropiridina

A una solución de bicarbonato de potasio (10.21 g, 0.102 mol) en agua (50 mL) a 0°C se le agregaron 50 mL de diclorometano. Luego se agregó clorhidrato de 4-cloropiridina (15.0 g, 0.1 mmol) por porciones, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 30 mL). Las capas orgánicas

fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el solvente se removió *in vacuo* para producir 4-cloropiridina como un aceite amarillo muy claro.

Paso B – Preparación de 4-cloropiridin-3-carboxaldehído

A una solución de diisopropilamina (18.2 mL, 0.13 mol) en THF (200 mL, 0.5 M) a -78°C , se le agregó *n*-butil litio (2.5 M en hexano, 52 mL, 0.13 mol) por gotas. Después de 30 min, se agregó la 4-cloropiridina del Paso A en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 1 hora. A la solución café rojizo resultante a -78°C se le agregó *N,N*-dimetilformamida (12.4 mL, 0.16 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente por un período de 15 h, y luego la reacción se extinguió con agua (150 mL). El THF se removió *in vacuo* y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el solvente se removió *in vacuo* para dar el producto crudo como un aceite café. Este residuo se purificó mediante cromatografía de silica gel (usando EtOH al 5% en EtOAc) para dar 3.97 g del intermediario del título como un sólido amarillo ($R_f = 0.6$, 28% rendimiento).

Datos analíticos: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10.48 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 8.65 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H); LC-MS m/z 141.9 (esperado 141.55 para $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClNO}$).

Paso C – Preparación de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-cloropirid-3-ilmetil)piperidina

A una solución de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}piperidina (0.56 g, 1.085 mmol) y 4-cloropiridin-3-carboxaldehído (169 mg, 1.19 mmol) en 1,2-dicloroetano (11 mL, 0.1 M) se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se adicionó ácido acético (75 μL , 1.30 mmol), y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (299 mg, 1.41 mmol). Después de 64 h, la reacción se neutralizó mediante la adición de carbonato de sodio acuoso al 10% (10 mL). Las capas fueron

separadas y la capa acuosa se hizo básica mediante la adición de hidróxido de sodio 1N hasta que el pH estaba cerca de 13 a 14. La capa acuosa luego se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL) y las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo resultante (un aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía de silica gel (usando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH acuoso = 84/15/1) para producir 0.46 g del intermediario del título como un aceite espeso amarillo muy claro (R_f = 0.2; 66% rendimiento).

Datos analíticos: LCMS m/z 644.3 (esperado 644.34 para C₃₉H₅₄ClN₅O).

Paso D - Preparación de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina

Se agregó metal de sodio (109 mg, 4.74 mmol) a etanol (3 mL) para formar una solución de etóxido de sodio en etanol. Esta solución se agregó a una solución de 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-cloropirid-3-ilmetil)piperidina (304.6 mg, 0.47 mmol) en etanol (0.2 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C y se adicionó otra alícuota de etóxido de sodio en etanol (3 mL) (para un volumen total de aproximadamente 6 mL). La reacción se monitoreó mediante MS, y cuando no se detectó más material de partida la mayoría del etanol se removió *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC para producir 213 mg del compuesto del título como un sólido amorfo blanco.

Datos analíticos: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 8.79 (s, 1H); 8.75 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 10H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H); 4.37 (s, 2H), 3.30-3.99 (m, 7H), 2.82-3.21 (m, 7H), 1.88-2.63 (m, 7H), 1.52-1.74 (m, 4H), 1.56 7.64 (t, J=7.2 Hz, 3H, traslapado), 1.28-1.42 (m, 12H) ppm; LC-MS m/z 654.5 (esperado 693.94 para C₄₁H₅₉N₅O₂).

Ejemplo 99

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1, y sustituyendo 4-isopropilamino-1-(4-isopropoxipirid-3-ilmetil)piperidina en lugar de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina. En esta reacción, se agregaron 1.2 equivalentes de ácido acético (con base en 1.0 equivalentes del aldehído) a la mezcla de reacción durante la reacción de alquilación reductiva. El compuesto del título se purificó mediante HPLC de fase reversa para producir el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético.

Datos analíticos: MS m/z 672.4 (MH^+).

Ejemplo 115

Síntesis de

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-[4-(2-fluoroetoxi)pirid-3-ilmetil]piperidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 1, y sustituyendo 4-isopropilamino-1-[4-(2-fluoroetoxi)pirid-3-ilmetil]piperidina en lugar de 4-isopropilamino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina. En esta reacción, se agregaron 1.2 equivalentes de ácido acético (con base en 1.0 equivalentes del aldehído) a la mezcla de reacción durante la reacción de alquilación reductiva. El compuesto del título se purificó mediante HPLC de fase reversa para producir el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético.

Datos analíticos: MS m/z 694.4 (MH^+).

Los siguientes compuestos se pueden preparar usando los procedimientos descritos aquí:

- Ejemplo 8 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il}-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 9 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il}-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 10 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 11 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 12 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 13 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 14 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 15 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 16 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 17 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 18 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 19 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 20 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 21 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 22 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 23 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 24 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

- Ejemplo 25 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 26 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 27 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 28 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 29 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 30 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 31 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 32 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 33 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 34 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 35 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 38 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-ciclopropil-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

- Ejemplo 39 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(4-(2-hidroxietoxi)pirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 40 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(4-isobutoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 41 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(2,4-dimetoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 42 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(2-fluoro-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 43 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(2-cloro-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 44 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(2-metil-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 45 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 46 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 47 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 48 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 49 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 50 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 51 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 52 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 53 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 54 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il}-N-(isopropil)amino-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

- Ejemplo 55 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il}-N-(isopropil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 56 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 57 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 58 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 59 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 60 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 61 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 62 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 63 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 64 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 65 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 66 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 67 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

- Ejemplo 68 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 69 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 70 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 71 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 72 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 73 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 74 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 75 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 76 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 77 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 78 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 79 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

- Ejemplo 80** - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 81** - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 82** - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 83** - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 84** - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 85** - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 86** - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 87** - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 88** - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 89** - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 90** - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 91** - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 92** - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

- Ejemplo 93 - 4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 94 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 95 - 4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 96 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-*tert*-butoximetoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 97 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 100 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-difluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 101 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxi-2-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 102 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-difluorometoxi-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 103 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-metoxi-4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 104 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-difluorometoxi-2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 105 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2,4-di(trifluorometoxi)pirid-3-ilmetil)piperidina;
- Ejemplo 106 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2,4-di(difluorometoxi)pirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 107 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-etoxi-4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 108 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-etoxi-4-difluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 109 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2,4-dietoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 110 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-(N-metilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 111 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 112 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-(N,N-dietilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 113 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 114 - 4-{N-[7-(3-(S)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina; y

Ejemplo 116 - 4-{N-[7-(3-(R)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 117 - 4-{N-[7-(3-(R)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

Ejemplo 118

Ensayo de Enlace de Radioligando

A. Preparación de Membrana de Células que Expresan los Subtipos del Receptor Muscarínico hM₁, hM₂, hM₃ y hM₄

Líneas celulares CHO (ovario de hámster Chino) que expresan establemente los subtipos del receptor muscarínico hM₁, hM₂, hM₃ y hM₄ humanos clonados, respectivamente, crecieron a confluencia cercana en un medio que consiste de HAM's F-12 complementado con FBS 10% (Suero Bovino Fetal) y 250 µg/mL de Geneticina. Las células crecieron en un incubador con 5% CO₂, 37 °C y se ayudaron con dPBS + EDTA 2 mM. Las células se recolectaron mediante centrifugación por 5 minutos a 650 x g, y los pellets celulares fueron bien sea almacenados congelados a -80 °C o se prepararon las membranas inmediatamente. Para la preparación de la membrana, los pellets celulares se resuspendieron en solución amortiguadora de lisis y se homogenizaron con un divisor de tejido Polytron PT-2100 (Kinematica AG; 20 segundos x 2 estallidos). Las membranas crudas se centrifugaron a 40,000 x g durante 15 minutos a 4 °C. Entonces el pellet de membrana se resuspendió con solución amortiguadora de resuspensión y se homogenizó nuevamente con el divisor de tejido Polytron. La concentración de proteína de la suspensión de membrana se determinó mediante el método de Lowry, O. et al., (1951) *Journal of Biochemistry*. 193, 265. Las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas a -80 °C.

Las alícuotas de las membranas de receptor hM₅ preparadas se adquirieron directamente de Perkin Elmer y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

B. Ensayo de Enlace de Radioligando sobre los Subtipos del Receptor Muscarínico hM₁, hM₂, hM₃, hM₄ y hM₅

Los ensayos de enlace de radioligandos se desarrollaron en placas de microtítulo de 96 agujeros en un volumen total de ensayo de 100 µL. Las membranas que contenían cada uno de los respectivos subtipos muscarínicos se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo a las siguientes concentraciones de proteína objetivo específica (µg/agujero) :10

μg para hM_1 , 10-15 μg para hM_2 , 10-20 μg para hM_3 , 18-20 μg para hM_4 , y 10-12 μg para hM_5 . Las membranas se homogenizaron brevemente utilizando un divisor de tejido Polytron (10 segundos) antes de la adición a la placa de ensayo. Los estudios de saturación enlazante para la determinación de los valores K_D del radioligando se desarrollaron utilizando metil cloruro *l*-[N-metil- ^3H] de escopolamina ($[^3\text{H}]\text{NMS}$) (TRK666, 84.0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Inglaterra) a concentraciones que van desde 0.001 nM hasta 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores K_i de los compuestos de prueba se realizaron con $[^3\text{H}]\text{NMS}$ a 1nM y once diferentes concentraciones de compuestos de prueba. Los compuestos de prueba se disolvieron inicialmente hasta una concentración de 400 μM en solución amortiguadora de disolución y entonces se diluyeron serialmente 5x con solución amortiguadora de disolución hasta concentraciones finales que van desde 10 pM hasta 100 μM . Los órdenes y volúmenes de adición a las placas de ensayo fueron como sigue: 25 μL de radioligando, 25 μL de compuesto de prueba diluido, y 50 μL de membranas. Las placas de ensayo se incubaron durante 60 minutos a 37 °C. Las reacciones de enlace se terminaron mediante filtración rápida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio GF/B (PerkinElmer Inc. , Wellesley, MA) pre-tratadas en BSA1%. Las placas filtrantes se enjuagaron tres veces con solución amortiguadora de lavado (10 mM HEPES) para remover la radioactividad no enlazada. Las placas se secaron con aire, y se añadieron 50 μL de fluido de líquido de sintilación Microscint-20 (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) a cada agujero. Las placas entonces se contaron en un contador de líquido de sintilación PerkinElmer Topcount (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). Se analizaron los datos de enlace mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de competencia de un sitio. Los valores de K_i para los compuestos de prueba se calcularon a partir de los valores IC_{50} observados y del valor K_D del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH. (1973) *Biochemical Pharmacology*, 22 (23):3099-108). Los valores de K_i se convirtieron a valores de pK_i para determinar la media geométrica y los intervalos de confianza del 95%. Estas estadísticas resumidas entonces se convirtieron de vuelta a los valores K_i para el reporte de datos.

Los compuestos de prueba que tienen un valor K_i inferior en este ensayo tienen una afinidad de enlace más alta para el receptor muscarínico. Los compuestos de esta invención que se probaron en este ensayo tuvieron un valor de K_i para hM_2 que va desde aproximadamente 200 nM a menos de 1 nM; típicamente un rango desde aproximadamente 100 nM a menos de 1 nM. Adicionalmente, los compuestos de esta invención que se probaron en este ensayo tuvieron una proporción hM_3/hM_2 que va desde aproximadamente 5 a mayor de 50; típicamente que va desde aproximadamente 20 a mayor de 50. A manera de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tuvo un valor de K_i para hM_2 de menos de 1 nM y una proporción hM_3/hM_2 mayor de 40.

Por lo tanto, se encontró que los compuestos de esta invención enlazan potentemente el subtipo de receptor hM_2 en este ensayo y tienen una afinidad enlazante más alta para el subtipo de receptor hM_2 en relación con el subtipo de receptor hM_3 .

Ejemplo 19

Ensayos de Potencia Funcional del Receptor Muscarínico

A. Bloqueo de la Inhibición Mediada por Agonista de la acumulación de cAMP

En este ensayo, la potencia funcional de un compuesto de prueba se determinó mediante la medición de la capacidad del compuesto de prueba para bloquear la inhibición de oxotremorina de la acumulación de cAMP mediada por forskolina en células de CHO-K1 que expresan el receptor hM_2 .

Se realizaron ensayos de cAMP en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System (Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclasa) con ^{125}I -cAMP (NEN SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las células CHO-K1 que expresan establemente los receptores muscarínicos M_2 humanos clonados crecieron a confluencia cercana en un

incubador con 5% CO₂, 37 °C en un medio que consiste de HAM's F-12 complementado con FBS 10% (Suero Bovino Fetal) y 250 µg/mL de Geneticina. En el día del ensayo, las células se lavaron una vez con dPBS y se ayudaron con Tripsina. Las células aisladas se lavaron dos veces mediante centrifugación a 650 x g durante cinco minutos en 50 mLs de dPBS. El pellet celular entonces se re-suspendió en 10 mL de dPBS, y las células se contaron con un Coulter Z1 Dual Particle Counter (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Las células se centrifugaron nuevamente a 650 x g durante cinco minutos y se re-suspendieron en solución amortiguadora de estimulación para un ensayo de concentración de 1.6×10^6 - 2.8×10^6 células/mL.

El compuesto de prueba se disolvió inicialmente hasta una concentración de 400 µM en solución amortiguadora de disolución (dPBS complementado con 1 mg/mL de BSA (0.1%)), y entonces se diluyó serialmente con solución amortiguadora de disolución hasta concentraciones molares finales que van desde 1E-4 M hasta 1E-10 M. La oxotremorina se diluyó de manera similar.

Para medir la inhibición de oxotremorina de la actividad de la adenilil ciclasa (AC), se añadieron 25 µL de forskolina (concentración final de 25 µM diluida en dPBS), 25 µL de oxotremorina diluida, y 50 µL de células a agujeros de ensayo agonista. Para medir la capacidad del compuesto de prueba para bloquear la actividad AC inhibida de oxotremorina, se añadieron 25 µL de forskolina y oxotremorina (concentraciones finales de 25 µM y 5 µM, respectivamente, diluidas en dPBS) 25 µL de compuesto de prueba diluido, y 50 µL de células a los agujeros de ensayo remanentes.

Las reacciones se incubaron durante 10 minutos a 37 °C y se detuvieron mediante la adición de 100 µL de solución amortiguadora de detección enfriada con hielo. Las placas se sellaron, se incubaron durante la noche a temperatura ambiente y se contaron a la mañana siguiente sobre un contador de líquido de scintilación PerkinElmer TopCount (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). La cantidad de cAMP producido (pmol/agujero) se calculó con base en los conteos observados para las muestras y los patrones de cAMP, tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los

datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando la regresión no lineal, de la ecuación de competencia de un sitio. La ecuación de Cheng- Prusoff se utilizó para calcular la K_i utilizando la EC_{50} de la curva de respuesta-concentración de la oxotremorina y el ensayo de concentración de oxotremorina como K_D y $[L]$, respectivamente. Los valores de K_i se convirtieron a valores de pK_i para determinar la media geométrica y los intervalos de confianza del 95%. Estas estadísticas resumidas entonces se convirtieron de vuelta a los valores K_i para el reporte de datos.

Típicamente, los compuestos de esta invención que se probaron en este ensayo tuvieron una K_i de menos de aproximadamente 100 nM para el bloqueo de inhibición de oxotremorina de la acumulación de cAMP mediada por forskolin en células CHO-K1 que expresan el receptor hM_2 . Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo1 tuvo una K_i de menos de aproximadamente 1nM.

B. Bloqueo del Enlace Mediado por Agonista $GTP\gamma[^{35}S]$

En este ensayo, la potencia funcional de un compuesto de prueba se determinó mediante la medición de la capacidad del compuesto de prueba para bloquear el enlace carbacol estimulado por $GTP\gamma[^{35}S]$ en células CHO-K1 que expresan el receptor hM_2 .

Las células CHO-K1 que expresan establemente el receptor muscarínico hM_2 crecieron en un medio que consiste de medio Hams F-12 complementado con 10% de Suero Fetal Bovino y 500 $\mu g/ml$ de Geneticina (G-418). Las células se incubaron en un incubador humidificado con 5% CO_2 a 37 °C. Las células crecieron hasta confluir y se recogieron con dPBS + EDTA 2mM y se peletearon por centrifugación a 250 x g durante 10 minutos.

Las células de los pellets centrifugados se re-suspendieron en solución amortiguadora de homogenización (HEPES10 mM, EDTA10 mM, pH 7 a 4 °C). Las células entonces se homogenizaron utilizando un divisor de tejido Polytron PT-2100 (Kinematica AG) durante seis, 3 segundos estallidos. Las membranas crudas se peletearon a 40,000 x g durante 15

minutos a 4 °C. Las membranas finalmente se re-suspendieron en solución amortiguadora de ensayo (HEPES 10 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7.4 a 37 °C) y se congelaron a -80 °C.

En el momento de uso, las membranas se descongelaron y entonces se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo con una concentración final de tejido objetivo de 7 µg de proteína por agujero. Las membranas se homogenizaron brevemente utilizando un divisor de tejido Polytron PT-2100 y entonces se añadieron a las placas de ensayo.

El valor EC₉₀ (concentración efectiva para el 90% de respuesta máxima) para la estimulación de enlace GTPγ[³⁵S] mediante el agonista carbacol se determinó en cada experimento tal como sigue: 25 µL de una solución de trabajo 5x de carbacol, 25 µL de solución amortiguadora de ensayo que contiene GTPγ[³⁵S] y GDP, 25 µL de membrana, y 25 µL de solución amortiguadora de ensayo se transfirieron a las placas de microtítulo de 96 agujeros. La concentración final de GTPγ[³⁵S] fue 0.07 nM y la concentración final de GDP fue 3 µM. La placa de ensayo entonces se incubó a 37 °C durante 60 minutos antes de la filtración.

Para determinar la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir el enlace de GTPγ[³⁵S] estimulado por carbacol, se añadió lo siguiente a cada agujero de placas de 96 agujeros: 25 µL de solución amortiguadora de ensayo con GTPγ[³⁵S] y GDP, 25 µL de compuesto de prueba diluido (preparado tal como se describió anteriormente), y 25 µL de membranas de células CHO que expresan el receptor hM₂. Las placas se pre-incubaron a 37 °C durante 15 minutos. Después del periodo de pre-incubación, se añadieron 25 µL de carbacol a la concentración final de su valor EC₉₀ determinado anteriormente en el día a cada placa. Las placas de ensayo entonces se incubaron a 37 °C durante 60 minutos adicionales.

Después del periodo de incubación de 60 minutos, las placas de ensayo se filtraron sobre placas filtrantes de rejilla de fibra de vidrio pre-tratadas con 0.5% de albúmina de suero bovino utilizando un cosechador de 90 agujeros PerkinElmer. Las placas se enjuagaron con solución amortiguadora de lavado enfriada con hielo durante 3 x 3 segundos y

entonces se secaron con aire o al vacío. Se añadió líquido de sintilación Microscint-20 (40 μ L) a cada agujero, y cada placa se selló y se determinó la radioactividad en un contador de sintilación TopCount (PerkinElmer).

La potencia del compuesto de prueba (IC_{50}) se determinó utilizando un ajuste iterativo de la curva (software GraphPad Prism 3.0; curva de competencia de sitio único). La constante de inhibición de disociación (K_i) del compuesto de prueba se determinó con el programa Prism considerando la concentración del carbacol agonista y la concentración efectiva para respuesta del 50% (EC_{50}) se determinó en el mismo experimento.

Tipicamente, los compuestos de esta invención que fueron probados en este ensayo tuvieron una K_i de menos de aproximadamente 100nM para bloqueo del enlace de $GTP\gamma[^{35}S]$ mediada por carbacol. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo1 tuvo una K_i de menos de aproximadamente 1 nM.

Los compuestos de prueba que tienen un valor de K_i inferior en estos ensayos son antagonistas más efectivos para el subtipo de receptor muscarínico hM_2 . Por lo tanto, estos ensayos demostraron que los compuestos de esta invención son potentes antagonistas funcionales del subtipo del receptor humano hM_2 .

Ejemplo120

Ensayo *In Vivo* en Vejiga de Rata

Se anestesiaron ratas hembras Sprague-Dawley (Harlan, Indianapolis, IN) que pesaban de 200 a 300 g con uretano (1.5 g/kg, s.c., Sigma, St. Louis, MO), con un suplemento de 0.25 g/kg, s.c. de uretano como fuera necesario. El uretano se administró a una concentración de 0.25 g/mL.

Se prepararon las ratas para cirugía mediante el afeitado de la nuca y el abdomen y se limpiaron con limpiadores de etanol. Primero, se hizo una incisión sobre la superficie ventral. Se colocó un catéter intravenoso aislando y ligando la vena femoral. Se hizo una pequeña incisión en la vena próxima a la ligadura a través de la cual se insertó un catéter (tubo micro-Renathane,

0.30 mm ID x 0.64 mm OD, Becton Dickinson, Sparks, MD) relleno con D5W y se aseguró en el lugar con hilo de sutura de seda 4.0 (Ethicon, Johnson y Johnson, Somerville, NJ). Similarmente, se insertó un catéter dentro de la arteria femoral para la medición de los parámetros cardiovasculares. Se realizó una traqueotomía por medio del aislamiento de la tráquea y ubicación de un pequeño agujero entre dos anillos traqueales. Se insertó un tubo PE 205 (1.57 mm ID x 2.08 mm OD, Becton Dickinson, Sparks, MD) dentro de la tráquea hacia los pulmones. Se cerró la incisión de la nuca con ganchos de herida de 9 mm dejando los catéteres y el extremo distal del tubo de la traquea expuesto.

Subsecuentemente, se hizo una incisión sagital de línea media de 3 cm en la piel y las capas musculares del abdomen inferior. Se aislaron la vejiga y los uréteres y se expusieron por medio de fórceps de tejido. Los uréteres se ligaron y separaron distales a la vejiga. La vejiga se canuló con un tubo PE50 (0.58 mm ID x 0.965 mm OD, Becton Dickinson, Sparks, MD) a través de la uretra. La cánula se unió a una bomba de micro infusión para permitir la infusión de solución salina dentro de la vejiga a través de un transductor de presión (Argon, Athen, TX). La cánula se aseguró en el lugar utilizando una bolsa de cinta de sutura (sutura de seda 4.0). Para asegurar un sello hermético, la cánula se ató en el lugar alrededor del orificio externo de la uretra con hilo de sutura de seda 2.0. Después la vejiga se ubicó nuevamente dentro de la cavidad peritoneal, la vejiga se desocupó manualmente permitiendo que los contenidos flutaran hasta que la vejiga se vació. La incisión se cerró con ganchos de herida de 9 mm.

Después de la preparación quirúrgica, la vejiga se llenó con solución salina a una velocidad constante de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ durante 5 minutos o hasta que la presión de la vejiga se promedió sobre 30 mm Hg. Subsecuentemente, la vejiga se llenó con una infusión de mantenimiento de 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. Cuando se observaron contracciones rítmicas de la vejiga inducidas por volumen (VIBC's), la infusión de mantenimiento se ajustó de 2 a 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. Únicamente se utilizaron en el experimento ratas que demostraron contracciones rítmicas de la vejiga de altura de pico similar. Los animales que no demostraron este perfil dentro de 60 minutos se eutanizaron mediante asfixia con CO_2 .

Una vez se observaron VIBC's estables rítmicos durante al menos 30 minutos durante el mantenimiento de la infusión, se infundió el vehículo (D5W) intravenosamente (1mL/kg) y se registraron los cambios en la amplitud VIBC (VIBC_{Amp}) durante 15 minutos. Después de ello, una dosis intravenosa del compuesto de prueba se administró y se registraron los cambios en VIBC_{Amp} durante 15 minutos. Entonces se administró atropina (0.1 mg/kg) intravenosamente (1 mL/kg) como un control positivo y se registró VIBC_{Amp} y datos por un tiempo adicional de 15 minutos. Se probaron al menos cuatro dosis de cada compuesto de prueba a incrementos de medio log en éste modelo.

Alternativamente, después del vehículo, se administraron dosis intravenosas de incremento acumulativo del compuesto de prueba a intervalos de 15 minutos (1mL/kg) y se registraron los cambios en VIBC_{Amp} durante 15 minutos. SE administraron al menos 4 dosis del compuesto de prueba a incrementos de medio log.

Se determinó el promedio de VIBC_{Amp} durante el periodo de 5-15 minutos después del compuesto de prueba y atropina y se sustrajo del promedio de VIBC_{Amp} durante el periodo de 5-15 minutos pos-vehículo para obtener el cambio inducido por atropina o el compuesto de prueba en VIBC_{Amp}. Los efectos inhibitorios del compuesto de prueba se normalizaron a la respuesta de atropina y las curvas dosis-respuesta resultantes se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los estimados de ID₅₀ (dosis requerida para producir el 50% de la respuesta máxima).

Los compuestos de prueba que tienen un valor de ID₅₀ inferior en este ensayo son más efectivos para la reducción del pico de presión de contracción de vejiga. En este ensayo, el compuesto del ejemplo 1 tuvo un valor de ID₅₀ de menos que o igual a aproximadamente 0.1 mg/kg.

Ejemplo121

Ensayo *In Vivo* de Salivación de Rata

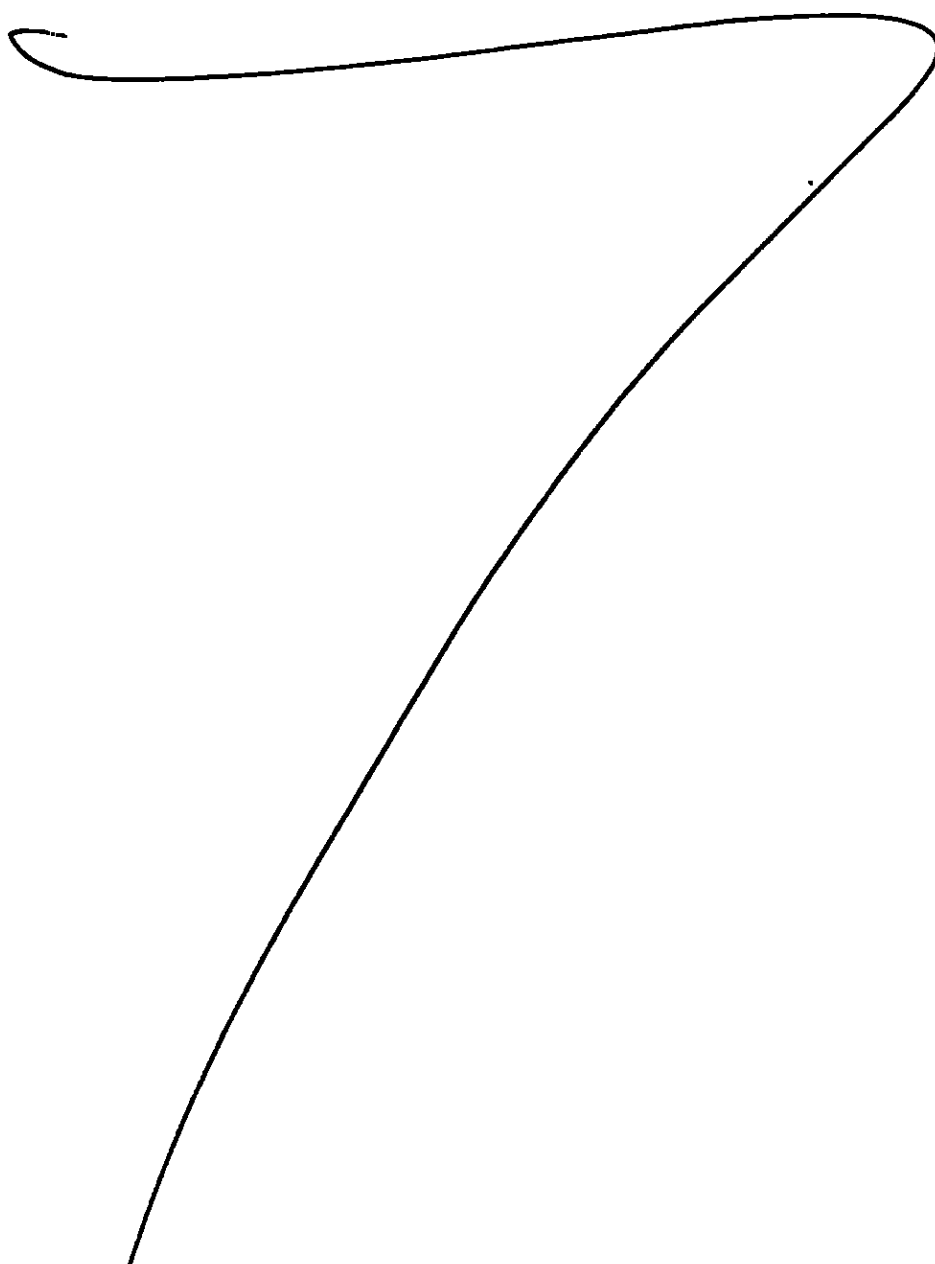
Se anestesiaron ratas hembra Sprague-Dawley que pesaban 200 a 300 g con uretano (1.5 g/kg, s.c., Sigma, St. Louis, MO), con un suplemento de 0.25 g/kg, s.c. de uretano como fuera necesario. El uretano se administró a una concentración de 0.25 g/mL.

Las ratas se colocaron sobre una sábana calentada sobre su lado dorsal en una posición inclinada (ángulo de 20°) posición (cabeza hacia abajo). Se colocó un estropajo en la boca de rata. Se administraron el compuesto de prueba o el vehículo intravenosamente a través de la vena de la cola. Después de 5 min., se administró oxotremorina (1.0 mg/kg) subcutáneamente. Se desechó el estropajo y se reemplazó por un estropajo previamente pesado. Entonces la saliva se recolectó durante 10 min. y después el estropajo se removió y se volvió a pesar para determinar la producción de saliva. Se ajustaron las curvas de dosis-respuesta con una ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los estimados de ID₅₀ (dosis requerida para producir el 50% de la respuesta máxima).

Los compuestos de prueba que tienen un ID₅₀ superior en este ensayo tuvieron un efecto menor sobre la salivación. En este ensayo, el compuesto del Ejemplo1 tuvo un valor de ID₅₀ mayor que o igual a aproximadamente 0.9 mg/kg.

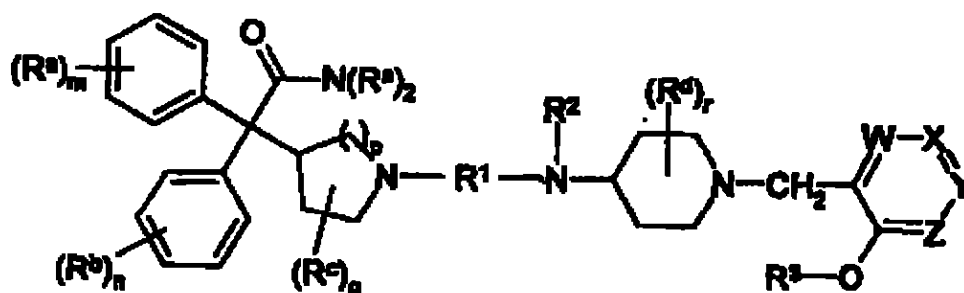
Por comparación de los valores de ID₅₀ determinados en el ensayo de vejiga de rata y el ensayo de salivación de rata, se calculó la proporción de selectividad *in vivo* vejiga/salivación para los compuestos probados. Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de esta invención son selectivos para la vejiga. Por ejemplo, en este ensayo, el compuesto del Ejemplo1 tuvo una ID₅₀ de proporción de selectividad vejiga/salivación mayor que 20. En contraste, los antagonistas del receptor muscarínico conocidos oxibutinin y tolterodina tuvieron una ID₅₀ de proporción de selectividad vejiga/salivación de aproximadamente 1.4 y 4.8, respectivamente, en este ensayo.

Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a realizaciones específicas de la misma, será comprendido por aquellos por versados en la material que se pueden hacer diferentes cambios y que pueden ser sustituidos equivalentes sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Adicionalmente, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, paso o pasos de proceso particulares al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Se entenderá que todas estas modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones aquí anexadas. Adicionalmente, todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente aquí citados son incorporados aquí por referencia en su totalidad en el mismo grado como si hubieran sido incorporadas individualmente por referencia.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:

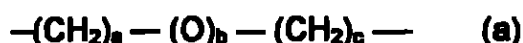


I

en donde

W, X, Y y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de CH, CR⁴, N y N→O; siempre y cuando al menos uno, y no más de dos de W, X, Y y Z son N o N→O;

R¹ es un grupo de formula (a);



En donde cada grupo -CH₂- en la formula (a) y el grupo -CH₂- entre el átomo de nitrógeno de la piperidina y el anillo que contiene a W, X, Y y Z en la formula I, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquiloC₁₋₂ y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

R² es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, -CH₂-R⁵ y -(CH₂)_x-R⁶; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2-$ R^7 y $-(CH_2)_Y-R^8$; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^4 es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^3$ y halo; o dos grupos R^4 adyacentes están unidos para formar alquilenos C_{3-6} , $-O-$ (alquilenos C_{2-4})-, $-O-$ (alquilenos C_{1-4})- $O-$, $-(O)C-CH=CH-$ o $-CH=CH-C(O)-$; o cuando Z es CR^4 , $-OR^3$ y R^4 están unidos para formar $-O-$ (alquilenos C_{2-5})- o $-O-$ (alquilenos C_{1-5})- $O-$; en donde cada grupo alquilo, alquilenos, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^5 y R^7 es seleccionado independientemente del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , $-C(O)$ (arilo C_{6-10}), heteroarilo C_{2-9} , $-C(O)$ (heteroarilo C_{2-9}) y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k , y los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^6 y R^8 son seleccionados independientemente de $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo cicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo y heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^9 es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} ; en donde los grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

Cada R^a y R^b es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, halo, $-OR^f$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, y $-NR^gR^h$; o dos grupos R^b adyacentes están unidos para formar alquilenos C_{3-6} , $-(alquilenosC_{2-4})-O-$ o $-O-(alquilenosC_{1-4})-O-$; en donde cada grupo alquilo, alquilenos, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^c y R^d es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} y flúor; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

Cada R^e es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-6} , $-CH_2-R^i$ y $-CH_2CH_2-R^j$; o ambos grupos R^e están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquilenos, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y cada grupo arilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

cada R^f es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

cada R^g y R^h es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R^g y R^h están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, para formar heterocíclico C_{3-6} ; en donde cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y el grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} y flúor;

cada R^l es seleccionado independientemente del grupo consistente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} y heterocíclico C_{3-6} ; en donde el grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ,

Cada R^l es seleccionado independientemente del grupo seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-9} , heterocíclico C_{3-6} , -OH, -O(alquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-6}), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo C_{2-9}), -S(alquilo C_{1-6}), -S(O)(alquilo C_{1-6}), -S(O)₂(alquilo C_{1-6}) S-(cicloalquilo C_{3-6}), -S(O)(cicloalquilo C_{3-6}), -S(O)₂(cicloalquilo C_{3-6}), -S(arilo C_{6-10}), S(O)(arilo C_{6-10}), -S(O)₂(arilo C_{6-10}), -S(heteroarilo C_{2-9}), -S(O)(heteroarilo C_{2-9}) y -S(O)₂(heteroarilo C_{2-9}); en donde cada grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de flúor; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ,

Cada R^k es seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , ciano, halo, -OR^f, -SR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, y -NR^gR^h; o dos grupos R^k adyacentes están unidos para formar alqueno C_{3-6} , -(alqueno C_{2-4})-O- o -O-(alqueno C_{1-4})-O-; en donde cada grupo alquilo, alqueno, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

a es un entero de 2 a 7;

b es 0 o 1;

c es un entero de 2 a 7; siempre y cuando que $a + b + c$ equivale a 7, 8 o 9;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

p es 1 o 2;

q es un entero de 0 a 4;

r es un entero de 0 a 4;

x es un entero de 2 a 4;

y es un entero de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

2. El compuesto según la Reivindicación 1, en donde R^1 es seleccionado del grupo consistente de $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$ y $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_2-$.
3. El compuesto según la Reivindicación 1, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ y $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.
4. El compuesto según la Reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$.
5. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} ; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor.
6. El compuesto según la Reivindicación 5, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo.
7. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es $-CH_2-R^5$.
8. El compuesto según la Reivindicación 7, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de:
 - (a) $-CH_2$ -(cicloalquilo C_{3-5}); en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;
 - (b) $-CH_2$ -(fenilo), en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;
 - (c) $-CH_2$ -(naftilo), en donde el grupo naftilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

(d) $-\text{CH}_2$ -(bifenilo), en donde cada anillo fenilo del grupo bifenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

(e) $-\text{CH}_2$ -(piridilo), en donde el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;
y

(f) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(fenilo), i.e., fenacilo, en donde el anillo fenilo del grupo fenacilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k .

9. El compuesto según la Reivindicación 8, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, bencilo, 4-cianobencilo, 4-metilbencilo, 4-trifluorometoxibencilo, 4-difluorometoxibencilo, 4-tiometoxibencilo, 4-metanosulfonilbencilo, 4-*terc*-butilbencilo, 4-fenilbencilo, piridil-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, naft-2-ilmetilo, 3-clanofenacilo y 3,4-etilendioxfenacilo.

10. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es $-(\text{CH}_2)_x\text{R}^8$, en donde x es 2, 3, o 4.

11. El compuesto según la Reivindicación 10, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de

(a) $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$;

(b) $-(\text{CH}_2)_x\text{O}(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(c) $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})(\text{alquiloC}_{1-4})$ o $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2(\text{alquiloC}_{1-4})$; en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor;

(d) $-(\text{CH}_2)_x$ -(fenilo), en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

(e) $-(CH_2)_x$ (O-fenilo), en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;

(f) $-(CH_2)_x$ (naftilo), en donde el grupo naftilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k ;
y

(g) $-(CH_2)_x$ (indolilo), en donde el grupo indolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^k .

12. El compuesto según la Reivindicación 11, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente de 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-(metilito)etilo, 2-etoxietilo, 2-(etiltio)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-fenetilo, 2-(naft-1-il)etilo, 2-(indol-3-il)etilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-fenilpropilo y 3-fenoxipropilo.

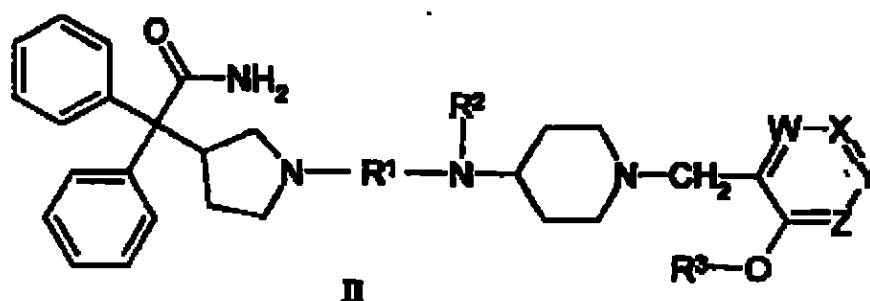
13. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo o 2-hidroxietilo.

14. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde cada R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo_{C1-4}, ciclopropilmetilo y 2-hidroxietilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

15. El compuesto según la Reivindicación 14, en donde cada R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

16. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde R^4 es seleccionado del grupo consistente de alquilo_{C1-4}, $-OR^3$ y halo; en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

17. El compuesto según la Reivindicación 16, en donde R^4 es metilo, $-OR^3$, flúor o cloro.
18. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde W , X , Y y Z son como se define a continuación:
- (a) W es N; X es CH; Y es CH; y Z es CH;
 - (b) W es CH o CR^4 ; X es N; Y es CH y Z es CH;
 - (c) W es CH o CR^4 ; X es CH; Y es N; y Z es CH;
 - (d) W es CH o CR^4 ; X es CH; Y es CH; y Z es N; o
 - (e) W es CH; X es N; Y es CH y Z es CH;
19. El compuesto según la Reivindicación 18, en donde W es CH; X es N; Y es CH y Z es CH.
20. Un compuesto de formula II:



en donde W , X , Y , Z , R^1 , R^2 y R^3 , son como se definieron en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

21. El compuesto según la Reivindicación 20, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ y $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.
22. El compuesto según la Reivindicación 21, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor.

23. El compuesto según la Reivindicación 22, en donde R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ciclopropilmetilo y 2-hidroxietilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

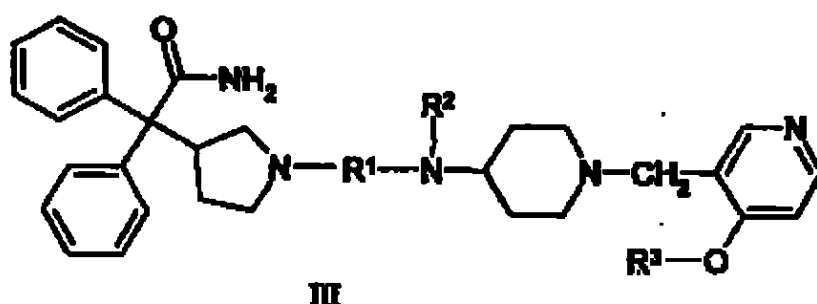
24. El compuesto según la Reivindicación 23, en donde

R^1 es $-(CH_2)_7-$;

R^2 es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo; y

Cada R^3 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

25. Un compuesto de formula III:



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

26. El compuesto según la Reivindicación 25, en donde R^1 es $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ y $-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$.

27. El compuesto según la Reivindicación 26, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , en donde el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes de flúor.

28. El compuesto según la Reivindicación 27, en donde R³ es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, ciclopropilmetilo y 2-hidroxietilo; en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

29. El compuesto según la Reivindicación 28, en donde

R¹ es -(CH₂)_n;

R² es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo e isobutilo; y

R³ es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,3-trifluoroprop-2-ilo y 1,1,3,3-tetrafluoroprop-2-ilo.

30. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado del grupo consistente de:

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(etil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(prop-1-il)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-*n*-propoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-isopropoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-ciclopropil-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-(2-hidroxi)etoxi)pirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-isobutoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2,4-dimetoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-fluoro-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-cloro-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-metil-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-2-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(3-metoxipirid-4-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoi-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(ciclopropilmetil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]oct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]non-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxahept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-3-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxahept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-4-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxahept-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-5-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[8-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxaoct-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-6-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[9-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]-7-oxanon-1-il]-N-(2-hidroxietyl)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-terc-butoximetoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-difluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxi-2-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-difluorometoxi-4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-metoxi-4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-difluorometoxi-2-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-{2,4-di(trifluorometoxi)pirid-3-ilmetil}piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-{2,4-di(difluorometoxi)pirid-3-ilmetil}piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-etoxi-4-trifluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2-etoxi-4-difluorometoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoil-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(2,4-dietoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-(N-metilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-(N,N-dimetilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxi-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-(N,N-dietilcarbamoil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxi-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxi-3-ilmetil)piperidina;

4-{N-[7-(3-(S)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-hidroxi-3-ilmetil)piperidina; y

4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-[4-(2-fluoroetoxi)pirid-3-ilmetil]piperidina;

4-{N-[7-(3-(R)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina; y

4-{N-[7-(3-(R)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina;

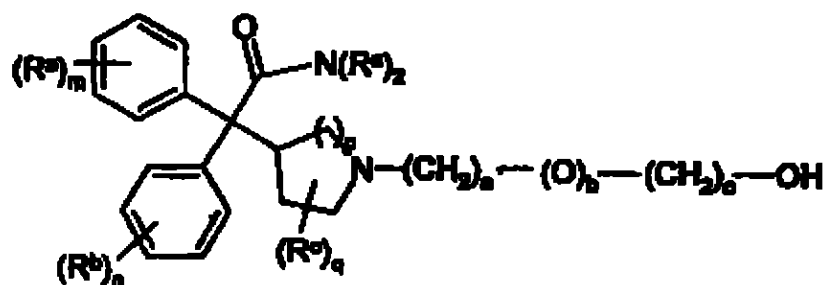
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

31. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-metoxipirid-3-ilmetil)piperidina; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

32. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-etoxipirid-3-ilmetil)piperidina; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

33. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-{N-[7-(3-(S)-1-carbamoyl-1,1-difenilmetil)pirrolidin-1-il]hept-1-il]-N-(isopropil)amino}-1-(4-isopropoxipirid-3-ilmetil)piperidina; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

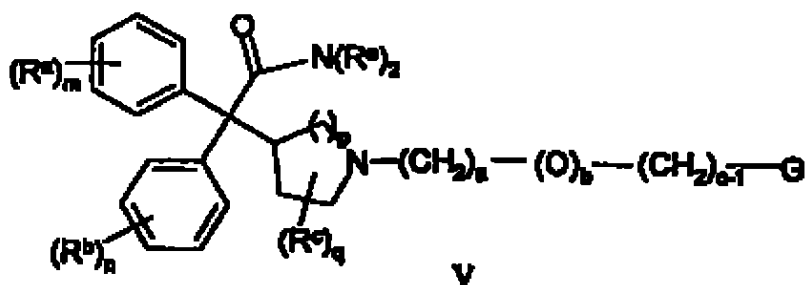
34. Un compuesto de formula IV:



IV

En donde R^a , R^b , R^c , R^d , a , b , c , m , n , p y q son como se definieron en la Reivindicación 1, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este.

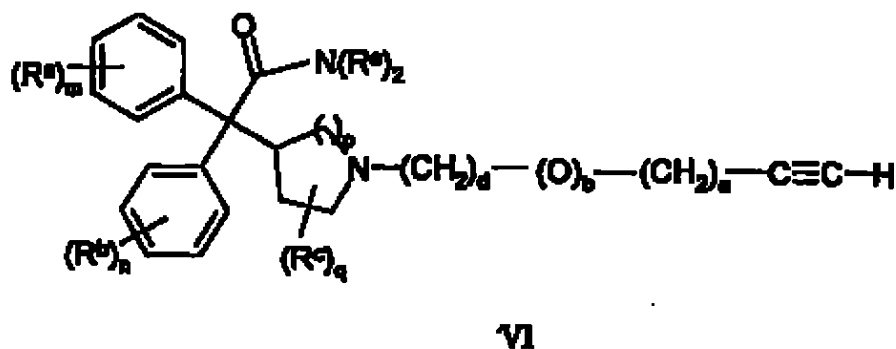
35. Un compuesto de formula V:



En donde R^a , R^b , R^c , R^d , a , b , c , m , n , p y q son como se definieron en la Reivindicación 1, y G es seleccionado del grupo consistente de:

- CHO,
- CH(OR^m), en donde R^m es alquilo C_{1-8} , o ambos grupos R^m están unidos para formar alquilenoc C_{2-8} ,
- COOH; y
- CH=CH₂;
- CH₂-L, en donde L es un grupo saliente;
- o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

36. Un compuesto de formula VI:

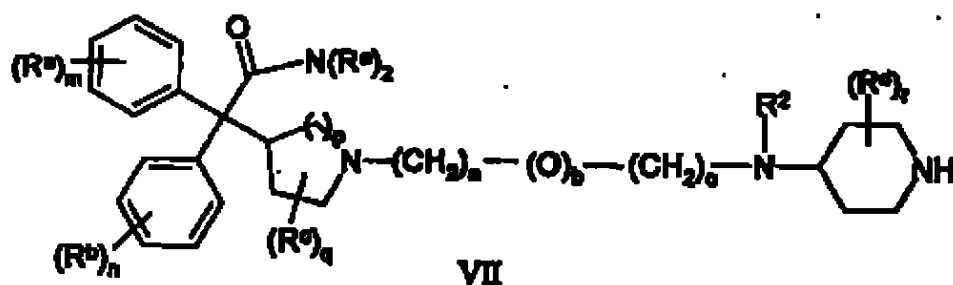


En donde R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , p y q son como se definieron en la Reivindicación 1;

d es un entero de 2 a 5;

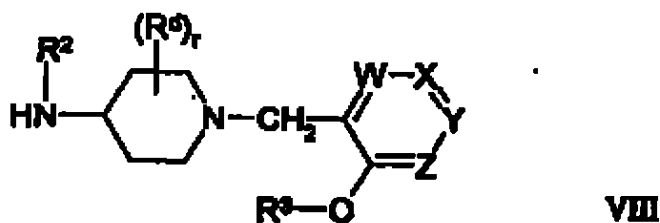
e es un entero de 1 a 4, siempre y cuando $d + b + e + 3$ equivale a 7, 8 o 9; o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

37. Un compuesto de formula VII:



En donde R^2 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a , b , c , m , n , p , q y r son como se definieron en la Reivindicación 1, o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este;

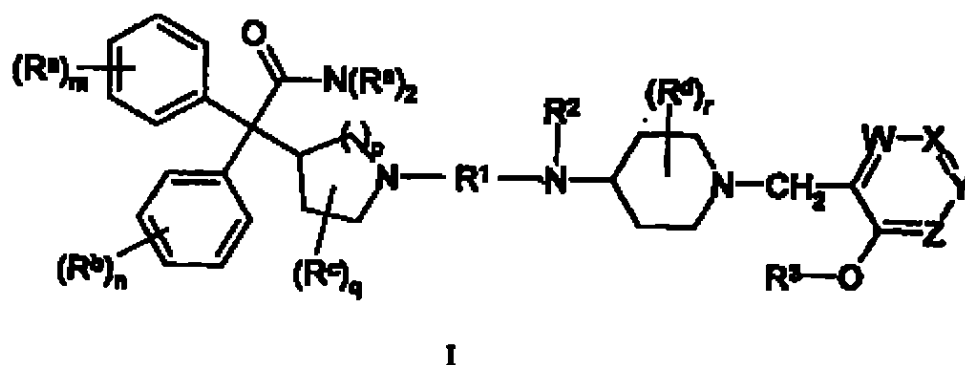
38. Un compuesto de formula VIII:



En donde R^2 , R^3 , R^d , r , W , X , Y y Z son como se definieron en la Reivindicación 1; o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este

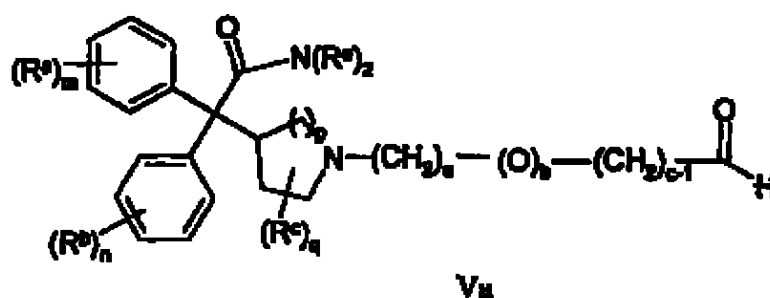
39. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33.

40. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I

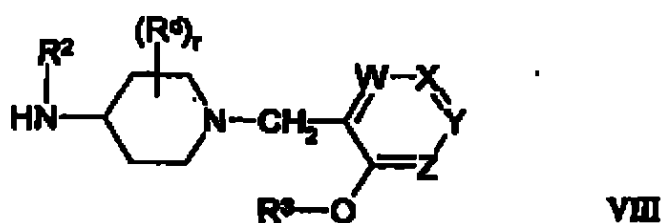


En donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , p , q , r , W , X , Y y Z son como se definieron en una de las Reivindicaciones 1 a 33; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este;

El proceso comprende la reacción de un compuesto de formula Va:



o una sal o estereoisómero o derivado protegido de este, con un compuesto de formula VIII:



o una sal o derivado protegido de este, y un agente reductor, para proveer un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

41. El proceso de la Reivindicación 40, en donde el proceso además comprende el paso de formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de formula I.

42. El producto preparado mediante el proceso de las Reivindicaciones 40 o 41.

43. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 33 para uso en terapia.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

Folio 289

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
THERAVANCE, INC.

Oficio N°
: 12024

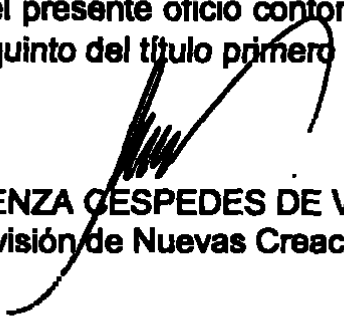
ASUNTO:	Radicación N°	05-40027
	Solicitud internacional	PCT/US2003/034444
	Fecha inicio fase nacional	30/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- El solicitante debe aclarar la fecha de presentación de la prioridad 60/486.483 por cuanto difiere con los datos de la publicación internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 11.7.2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Corredor: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia