

of



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 06-83934

54. TÍTULO "COMPUESTOS DE INDAZOL-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT4"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 451/04 A61K31/46 // A61P25/00
A61P25/16 // A61P25/24

71. SOLICITANTE THERAVANCE, INC.

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

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 24 JUN 2005

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083934-00000-0000
Fec: 2008-08-24 18:38:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/MI
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 208

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

18/09/06

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, CA 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: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: MARQUESS, Daniel; CHOI, Seok-Ki; FATHEREE, Paul R.; GENDRON, Roland; GOLDBLUM, Adam A.; LONG, Daniel D.; TURNER, S. Derek y LIU, Jyanwei.

Dirección: 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay, CA 94019; 525 Embarcadero Road, Palo Alto, CA 94301; 921 Minnesota Street, San Francisco, CA 94107; 345 Franconia Street, San Francisco, CA 94110; 505 Molino Drive, San Francisco, CA 94127; 3837 21st Street, San Francisco, CA 94114; 193B Warren Drive, San Francisco, CA 94131 y 681 Endicott Drive, Sunnyvale, CA 94087.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005070

Fecha: 17/02/05

Publicación Internacional No. WO 2005/080389 A1

Fecha: 01/09/05

⑥

Título (54) "COMPUESTOS DE INDAZOL-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT₄"

A61P25/00.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 451/04 A61K31/46//A61P25/16//A61P25/24

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18/02/04

(31) Número de Solicitud

60/545,702

⑨

Comprobante de Pago No. 06-58,323

Fecha: 25 de Julio de 2006

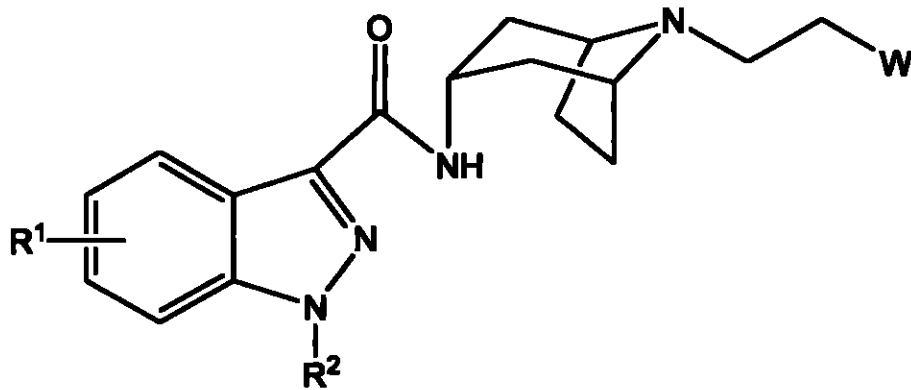
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del 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, documentos de notificación de registro de cambio de dirección de los inventores Choi, Seok-Ki; Long, Daniel D. y Turner, S. Derek con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Loreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,323
FECHA : JULIO 25 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-003934- 00000-0000
Fee: 2006-08-24 16:38:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 370 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 200

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45285108	25/07/2006	4,395,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CASA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

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

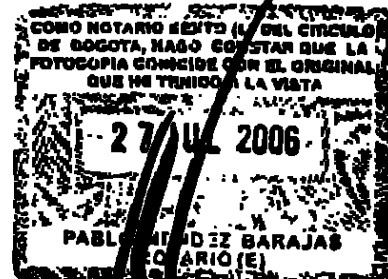
APOSTILLA

(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



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

(Firma)

ANTHONY ESCOBAR DE TAMAYO

*

Secretario de Estado

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

5

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. Hagenah

- ☐ 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

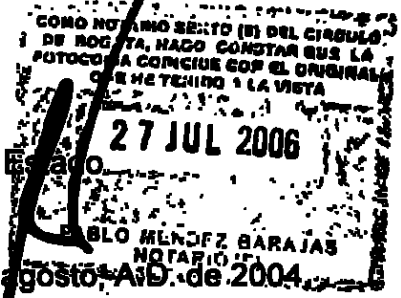
APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANTTA ESCOBAR DE TAMAYO

X

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.

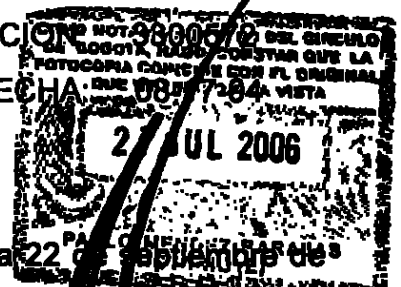
(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2684234 8100X
040602122

AUTENTICACION

FECHA



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

**CERTIFICAD DE INC RP RACION EXPRESAD 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.

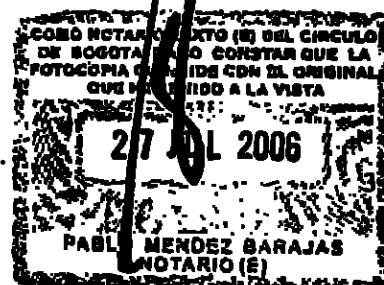
B. Derechos, Preferencias y Restricciones de las Acciones Preferidas. Las Acciones Preferidas autorizadas por este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, en la resolución o resoluciones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

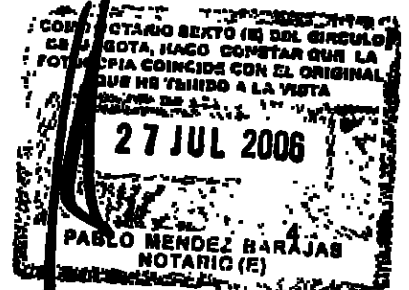
1. Derechos a Dividendos. Sujeto a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores en cuanto a dividendos, si hubiese, los tenedores de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A tendrán derecho 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



11

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.

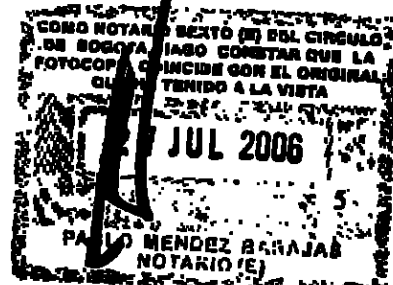


11

XA

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



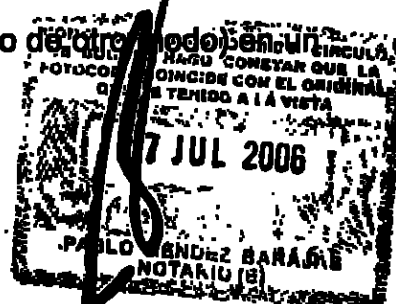
13

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.

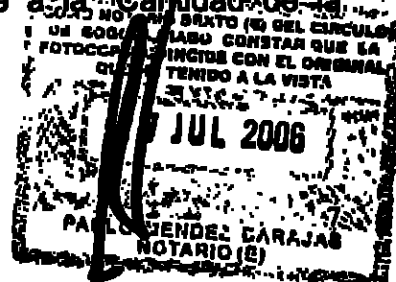
(b) Notificación de Opción. Se dará Notificación de Opción a través del correo por parte de la corporación de una notificación de que la Opción ocurrirá (la "Notificación de Opción"), con porte de correo prepago, a los tenedores del registro de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen 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



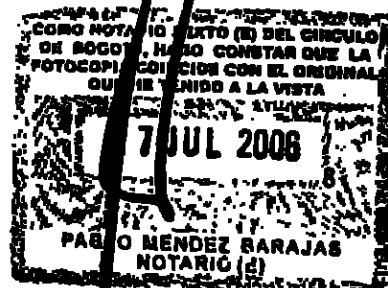
7A

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.

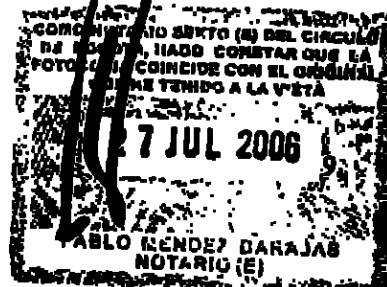
5. Opción de los Tenedores. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, durante el Periodo de Opción (según se define a continuación), cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la opción (la "Opción") de requerir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



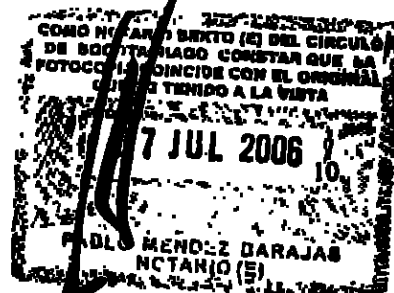
tendrá derecho a exigir que la corporación redima hasta el cincuenta por ciento (50%) de dichas acciones del tenedor de las Acciones Ordinarias por entrega de la Notificación de Opción (según se define a continuación) durante el Período de Opción a la corporación o al Depositario (según se define a continuación) 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 Periodo 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 Periodo de Opción según se dispone en el presente pero la expiración del Periodo de Opción se extenderá a esa fecha que es treinta y cinco Días Hábiles (según se define a continuación), o, en el evento de dicha aceleración, sesenta y cinco Días Hábiles, 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 parágrafo (b).

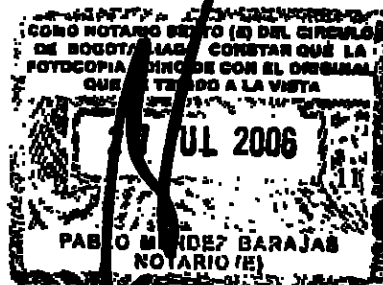
(c) Ajustes. Si la corporación efectúa subdivisiones o una combinación de Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un número mayor o menor de acciones de las Acciones Ordinarias, entonces en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción vigente inmediatamente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



AT

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

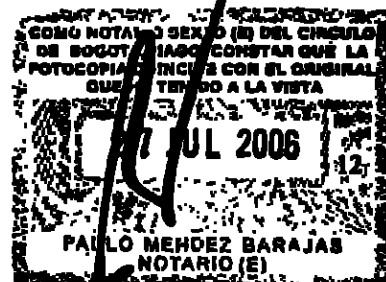


acciones al precio por acción igual al Precio de Opción. La corporación usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.5. No obstante cualquier cosa contraria en este Certificado de Incorporación Expresado 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.

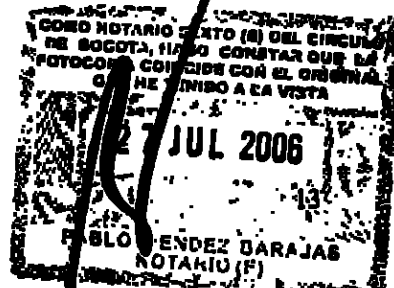
6. Procedimientos.

(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



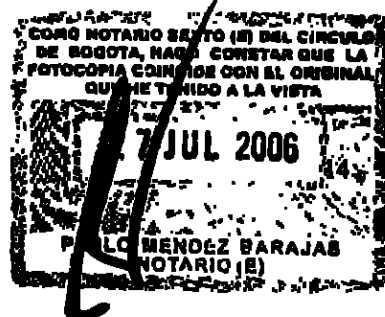
AA

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 Hábiles 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

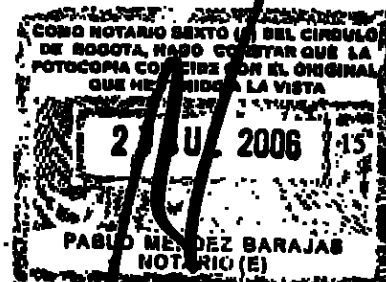


22

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 un 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.

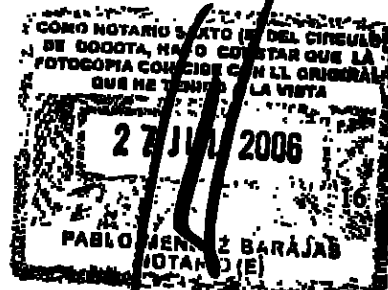
(iv) Las acciones de las Acciones Ordinarias para ser redimidas de cada accionista según la Opción o la Opción, según sea el caso, se redimirán pro-rata respecto al número de acciones representadas por cada certificado que tiene dicho accionista.



(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.

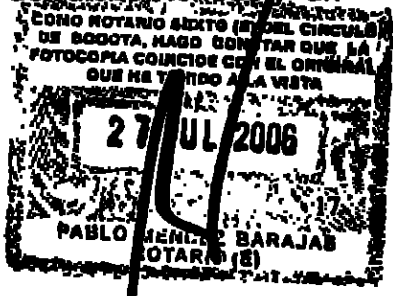
7. **Incumplimiento.** A menos que la Opción se haya ejercido previamente, si, antes del último día del Periodo de Opción, (i) la corporación presentara una recurso voluntario de bancarrota, o buscara reorganización, para efectuar un plan u otro arreglo con acreedores o cualquier otra compensación bajo 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 Bancarrota"), 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 Bancarrota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique relacionada con la bancarrota, 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 bancarrota, o una orden de compensación registrada por parte de cualquier tribunal o jurisdicción competente bajo el Código de Bancarrota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique en relación con la bancarrota, 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 Periodo 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 Periodo 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.



[Handwritten mark]

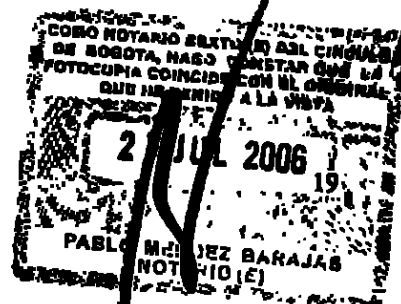
9. Leyenda. Cada certificado que representa acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la siguiente leyenda:

"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 Periodo Interino (según se define en el



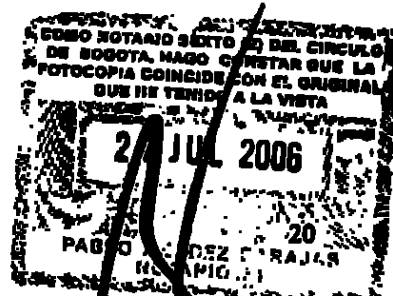
Acuerdo de Gobierno), los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director y (ii) que el número de Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) igual al Interés del 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:

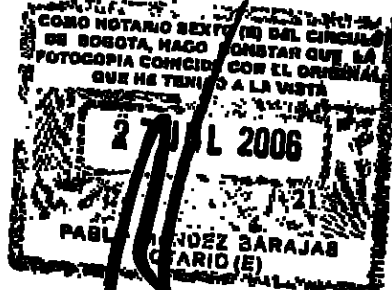


(a) "Afiliado" tendrá el significado adscrito a él en el Acuerdo de Gobierno.

(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



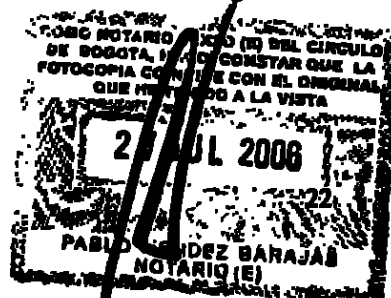
esta corporación; o (II) una venta de todos o sustancialmente todos los activos de esta corporación.

(e) "Depositorio" significa el banco o fiducia 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 Depositario 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



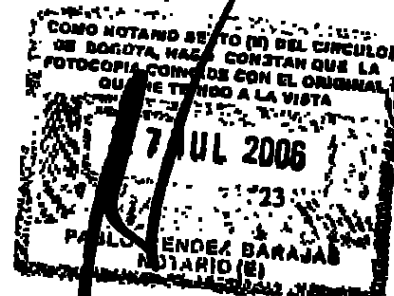
disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act o la ley Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act de 1976; siempre y cuando, que en el evento de aceleración del Período de Opción según la Sección C.7 de este Artículo IV, el Período de Opción 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



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, percibir 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.

31

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 Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings are 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 assist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or 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. Hagenah, Ph. D., Esq.
Assistant Secretary
THERAVANCE, INC.

(see attached
Notarial certificate)

31

32

State of California



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

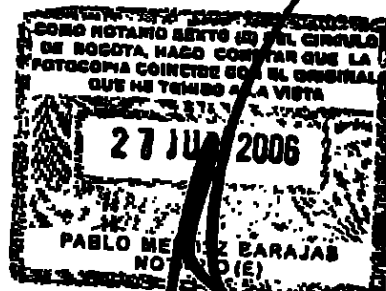
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Barbara Bryant
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Barbara Bryant, Notary Public,
State of California

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 *Gandra L. Shell*



CALIF RNIA ALL-PURP SE A KN WLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

SS.

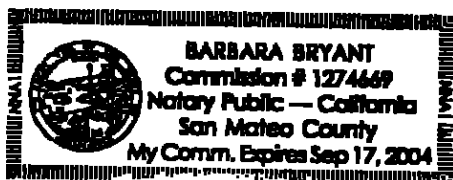
On August 18, 2004, before me, Barbara Bryant, Notary Public

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

Title or Type of Document: Power of Attorney - Colombia

Document Date: N/A

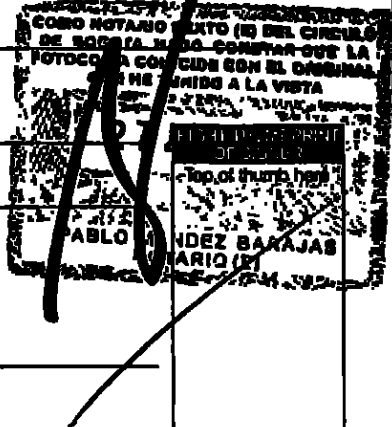
Number of Pages: 1

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.



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

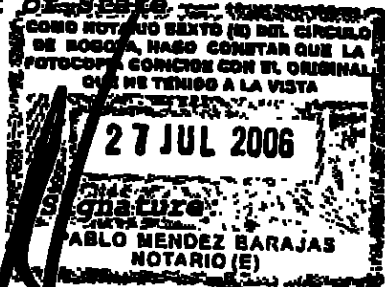
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0233694

9. Seal/Stamp:



10.



Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

The First State

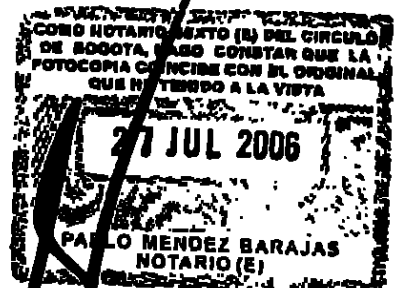
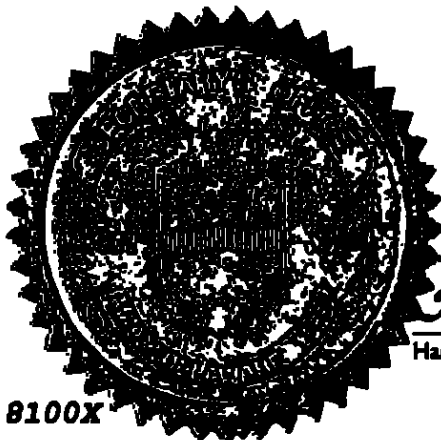
PAGE 1

35

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

35

RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
THERAVANCE, INC.

36

(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

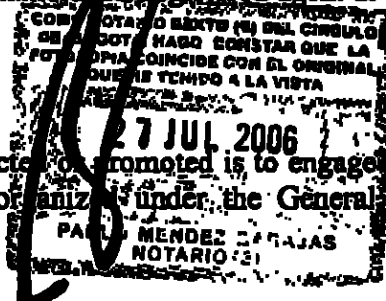
The address of the registered office of this corporation in the State of Delaware is 15 East North Street, in the City of Dover, County of Kent. The name of its registered agent at such address is Incorporating Services, Ltd.

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



36

37

"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

37

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, 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 Notice") 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

GOING NOTARIO PERTO (IN DEL CIRCULO)
ON BOGOTA, UNO (1) DE JULIO DEL 2006
VENIENDO A LA VENTA
27 JUL 2006

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.

(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 change in the composition of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a different 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 (and to deposit 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 Aaa 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 of 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,

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.

(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 hereafter, 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

NOTARIO
COPIA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
2008

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) When GSK's Percentage Interest 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.

NOTARIO
COMO NOTARIO MARTO IN DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA PRESENTADA ES ORIGINAL
Y VERDADERA
23 JUL 2006
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(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 of this corporation or 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.

COMPROBANTE DEL PAGO DEL IMPORTE DE CINCO MIL DOLARES (5,000.00) EN CONCEPTO DE LA COMISIÓN DE LA VENTA DE ACCIONES DE LA EMPRESA GSK INCORPORATED, S.A. DE C.V. EN LA CIUDAD DE MEXICO, D.F. A LOS CINCO DÍAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO 2015. EL NOTARIO PÚBLICO EN LA CIUDAD DE MEXICO, D.F. FIRMÓ Y SELLO EN PRESENCIA DE LOS SEÑORES: PABLO MENDEZ BARAJAS, NOTARIO (E).

(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 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 is

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.

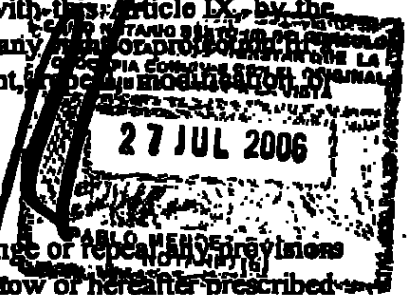
ARTICLE IX

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 director of this corporation existing at the time of such amendment, repeal or modification, or adoption.

ARTICLE X

This corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provisions 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.



48

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 make 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) 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.

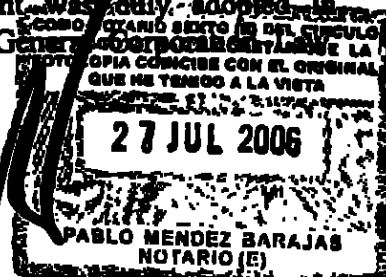
C. The provisions of this Article XII shall have no further force or effect at such time as GSK shall first cease to be the owner, in the aggregate, of twenty percent (20%) or more of the Common Stock; provided, however, that such termination shall not terminate the effect of such provisions with respect 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.

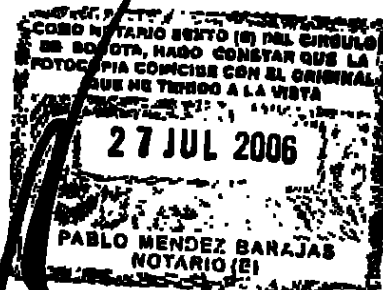


51

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



JA



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

52

Expediente No		06083934	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

un sobre g1 contiene
arte final

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P-180-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES	ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.
Solicitud internacional No. PCT/US2005/005070	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/02/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18/02/2004
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, ver Casilla No. I.

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

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2005/005070

54

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver INFORMACIÓN ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

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 Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

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

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

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

37

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

55

Continuación de la Casilla II.1

Aunque las reivindicaciones 21-23 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/composición.

Aunque la reivindicación 29 está dirigida a un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/005070

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D451/04 A61K31/46 G01N33/50

56

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D G01N

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

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

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	EP 0 908 459 A (ELI LILLY AND COMPANY) 14 de Abril de 1999 (1999-04-14) esquemas 1, 2; reivindicaciones	1-29
Y	SCHAUS J M Y COL: "SÍNTESIS Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT4 POTENTES Y ORALMENTE ACTIVOS: DERIVADOS DE INDAZOL Y BENCIMIDAZOLONA" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, 1998, páginas 1943-1955, XP002927642 ISSN: 0022-2623 página 1943, resumen; página 1945, esquemas 1 y 2; página 1947, tabla 1, compuestos 12a-12f	1-29

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. * Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. '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 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 8 de Junio de 2005	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 16/06/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Hass, C

37

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/005070

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

57

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	A. J. KAUMANN Y COL: "Indazol como un bioisómero del indol: antagonismo del receptor 5-HT₄" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 5, 1992, páginas 419-420, XP002330742 página 419, resumen; página 420, tabla	1-29
A	M. LANGLOIS Y COL: "Ligandos del Receptor 5-HT₄: Aplicaciones y Nuevos Prospectos" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 3, Enero de 2003 (2003-01), páginas 319-344, XP002330746 citado en la solicitud el documento completo, especialmente la página 326, cuadro 11, compuesto 16	1, 17-23, 29
A	EP 0 230 718 A (BEECHAM GROUP PLC) 5 de Agosto de 1987 (1987-08-05) página 28, compuesto (E7); reivindicaciones 1, 10-12	1, 16-18, 20-22, 26



REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembros de familia de patentes

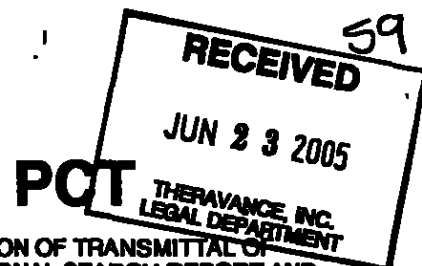
Solicitud Internacional No.
 PCT/US2005/005070

58

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0908459 A	14-04-1999	US 6069152 A	30-05-2000
		CA 2304826 A1	15-04-1999
		EP 0908459 A1	14-04-1999
		JP 2001518504 T	16-10-2001
		WO 9917772 A1	15-04-1999
		US 6117882 A	12-09-2000
EP 0230718 A	05-08-1987	EP 0230718 A1	05-08-1987
		JP 62126168 A	08-06-1987
		US 4853394 A	01-08-1989

21

PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
 THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
 SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 16/06/2005	
Applicant's or agent's file reference P-180-PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2005/005070	International filing date (day/month/year) 17/02/2005
Applicant THERAVANCE, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the international searching authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:
 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) 740.14.36
 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 and the written opinion of the international searching authority are 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. Reminders

Shortly after the expiration of 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.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the international searching authority to the international bureau. The international bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, 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); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Possible IDS 7-16-05

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 <i>Annelie 19 8-16-05</i> Tanja Rührmund <i>Written Opinion 9-16-05</i>
--	--

62

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. 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 latter 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 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.

61

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, 16 and 18 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 48.4)

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 under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

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, where 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 Office, 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.

24

PCT

62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-180-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/005070	International filing date (day/month/year) 17/02/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/02/2004
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, see Box No. I.

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

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/005070

63

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

X

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTASA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 21-23 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.
As far as claim 29 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

64

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D451/04 A61K31/46 G01N33/50

65

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 G01N

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 908 459 A (ELI LILLY AND COMPANY) 14 April 1999 (1999-04-14) schemes 1, 2; claims	1-29
Y	SCHAUS J M ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF POTENT AND ORALLY ACTIVE 5-HT ₄ RECEPTOR ANTAGONISTS: INDAZOLE AND BENZIMIDAZOLONE DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, 1998, pages 1943-1955, XP002927642 ISSN: 0022-2623 page 1943, abstract; page 1945, schemes 1 and 2; page 1947, table 1, compounds 12a-12f	1-29
	----- -/-	

☒ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2005

Date of mailing of the international search report

16/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5616 Patentean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter()nal Application No
PCT/US2005/005070

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. 66
Y	A. J. KAUMANN ET AL: "Indazole as an indole bioisostere: 5-HT4 receptor antagonism" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 5, 1992, pages 419-420, XP002330742 page 419, abstract; page 420, table	1-29
A	M. LANGLOIS ET AL: "5-HT4 Receptor Ligands: Applications and New Prospects" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 3, January 2003 (2003-01), pages 319-344, XP002330746 cited in the application whole document, especially page 326, chart 11, compound 16	1,17-23, 29
A	EP 0 230 718 A (BEECHAM GROUP PLC) 5 August 1987 (1987-08-05) page 28, compound (E7); claims 1,10-12	1,16-18, 20-22,26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/005070

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0908459	A	14-04-1999	US 6069152 A	30-05-2000
			CA 2304826 A1	15-04-1999
			EP 0908459 A1	14-04-1999
			JP 2001518504 T	16-10-2001
			WO 9917772 A1	15-04-1999
			US 6117882 A	12-09-2000
EP 0230718	A	05-08-1987	EP 0230718 A1	05-08-1987
			JP 62126168 A	08-06-1987
			US 4853394 A	01-08-1989

70

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de Septiembre de 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/080389 A1

68

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 451/04,
A61K 31/46, G01N 33/50

(74) Agentes: HAGENAH, Jeffrey A. y col.; THERAVANCE,
INC., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California
94080 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/005070

(22) Fecha de Registro Internacional:
17 de Febrero de 2005 (17.02.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/545,702 18 de Febrero de 2004 (18.02.2004) US

(63) Relacionado por continuación (CON) o continuación en
parte (CIP) con la aplicación más antigua:
US 60/545, 702 (CIP)
Presentada en 18 de Febrero de 2004 (18.02.2004)

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

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): MARQUESS, Daniel [GB/US]; 2037
Touraine Lane, Half Moon Bay, California 94019 (US).
CHOI, Seok-Ki [KR/US]; 525 Embarcadero Road, Palo
Alto, CA 94301 (US). FATHEREE, Paul R. [US/US];
921 Minnesota Street, San Francisco, California 94107
(US). GENDRON, Roland [CA/US]; 345 Franconia
Street, San Francisco, California 94110 (US).
GOLDBLUM, Adam A. [US/US]; 505 Molimo Drive,
San Francisco, California 94127 (US). LONG, Daniel
D. [GB/US]; 3855 21st Street #3, San Francisco,
California 94114 (US). TURNER, S. Derek [US/US];
804 Fell Street, San Francisco, California 94117 (US).
LIU, Jyanwei [US/US]; 681 Endicott Drive, Sunnyvale,
California 94087 (US).

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

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

Publicada:
— con reporte de búsqueda internacional

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: COMPUESTOS DE INDAZOL-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT₄

(57) Resumen: La invención provee compuestos de indazol-carboxamida novedosos agonistas del receptor 5-HT₄. La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, los métodos para usar tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor 5-HT₄, y a los procesos e intermediarios útiles para la preparación de tales compuestos.

74

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080389 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 451/04,**
A61K 31/46, G01N 33/50

(21) International Application Number:
PCT/US2005/005070

(22) International Filing Date: 17 February 2005 (17.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/545,702 18 February 2004 (18.02.2004) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 60/545,702 (CIP)
Filed on 18 February 2004 (18.02.2004)

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MARQUESS,**
Daniel [GB/US]; 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay,
California 94019 (US). **CHOI, Seok-Ki** [KR/US]; 525
Embarcadero Road, Palo Alto, CA 94301 (US). **FA-
THERRE, Paul R.** [US/US]; 921 Minnesota Street, San
Francisco, California 94107 (US). **GENDRON, Roland**
[CA/US]; 345 Franconia Street, San Francisco, California
94110 (US). **GOLDBLUM, Adam A.** [US/US]; 505
Molino Drive, San Francisco, California 94127 (US).
LONG, Daniel D. [GB/US]; 3855 21st Street #3, San

Francisco, California 94114 (US). **TURNER, S. Derek**
[US/US]; 804 Fell Street, San Francisco, California 94117
(US). **LIU, Jyanwei** [US/US]; 681 Lindicott Drive, Sunny-
vale, California 94087 (US).

(74) Agents: **HAGENAH, Jeffrey A. et al.; THEAVANCE,**
INC., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, Cali-
fornia 94080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HN, IL, IN, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent), UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: **INDAZOLE-CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS 5-HT₄ RECEPTOR AGONISTS**

(57) Abstract: The invention provides novel indazole-carboxamide 5-HT₄ receptor agonist compounds. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat diseases associated with 5-HT₄ receptor activity, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

WO 2005/080389 A1

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

70

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

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

Para:

HAGENAH, Jeffrey A.
THERAVANCE, INC.
801 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América

Fecha de correo (día/mes/año)
28 de Julio de 2005 (28.07.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-180-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/005070

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
17 de Febrero de 2005 (17.02.2005)

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

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

Nombre y Dirección

CHOI, Seok-Ki
425 Grant Avenue #24
Palo Alto, California 94306
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
KR

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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

CHOI, Seok-Ki
525 Embarcadero Road
Palo Alto, CA 94301
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
KR

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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) 338.89.75

Funcionario autorizado
Aurora CENDANA (Fax: 338 89 75)

Teléfono No. (41-22) 338 9905

75

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California
94080
United States of America

RECEIVED

AUG 15 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 28 July 2005 (28.07.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-180-PCT	
International application No. PCT/US2005/005070	International filing date (day/month/year) 17 February 2005 (17.02.2005)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address CHOI, Seok-Ki 425 Grant Avenue #24 Palo Alto, California 94308 United States of America	State of Nationality KR	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 CHOI, Seok-Ki 525 Embarcadero Road Palo Alto, CA 94301 United States of America	State of Nationality KR	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) 338.89.76	Authorized officer Aurora CENDANA (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 9905
--	--

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

72

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

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

Para:

HAGENAH, Jeffrey A.
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América

Fecha de correo (día/mes/año)

4 de Noviembre de 2005 (04.11.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-180-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/005070

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
17 de Febrero de 2005 (17.02.2005)

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

☒ el solicitante

☒ el inventor

☐ el agente

☐ el representante común

Nombre y Dirección

LONG, Daniel D.
3855 21st Streret #3
San Francisco, California 94114
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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

LONG, Daniel D.
3837 21st Streret
San Francisco, California 94114
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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) 338.89.75

Funcionario autorizado

David MALEK

Teléfono No. (41-22) 338 9986

73

PATENT COOPERATION TREATY

73

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED

To:

NOV 15 2005

HAGENAH, Jeffrey A.
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California
94080
United States of AmericaTHERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 04 November 2005 (04.11.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-180-PCT	
International application No. PCT/US2005/005070	International filing date (day/month/year) 17 February 2005 (17.02.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address LONG, Daniel D. 3855 21st Streret #3 San Francisco, California 94114 United States of America	State of Nationality GB	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 LONG, Daniel D. 3837 21st Streret San Francisco, California 94114 United States of America	State of Nationality GB	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) 338.89.75	Authorized officer David MALEK Telephone No. (41-22) 338 9888
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

74

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

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

Para:

HAGENAH, Jeffrey A.
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América

Fecha de correo (día/mes/año)
4 de Noviembre de 2005 (04.11.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-180-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/005070

Fecha de registro Internacional (día/mes/año)
17 de Febrero de 2005 (17.02.2005)

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

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

Nombre y Dirección

TURNER, S. Derek
804 Fell Street
San Francisco, California 94117
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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

TURNER, S. Derek
193B Warren Drive
San Francisco, California 94131
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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) 338.89.75

Funcionario autorizado

David MALEK

Teléfono No. (41-22) 338 9986

77

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
THERAVANCE, INC.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California
94080
United States of America

NOV 15 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 04 November 2005 (04.11.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P-180-PCT	
International application No. PCT/US2005/005070	International filing date (day/month/year) 17 February 2005 (17.02.2005)

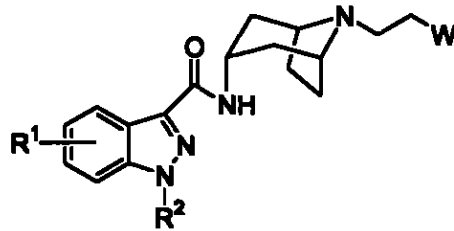
1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address TURNER, S. Derek 804 Fell Street San Francisco, California 94117 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	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 TURNER, S. Derek 193B Warren Drive San Francisco, California 94131 United States of America	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) 338.88.76	Authorized officer David MALEK Telephone No. (41-22) 338 9888
--	---

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula (I):



(I)

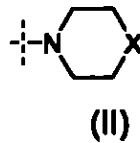
en donde:

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxí, alquiloC₁₋₄, o alcoxiC₁₋₄;

R² es alquiloC₃₋₄, o cicloalquiloC₃₋₆; y

W se selecciona de:

(i) un grupo de formula (II):



(II)

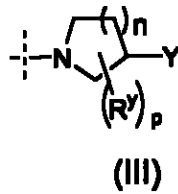
en donde X es:

NC(O)R^a, en donde R^a es alquiloC₁₋₃ o tetrahidrofuranilo, en donde el alquiloC₁₋₃ está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxiC₁₋₃;

S(O)₂i o

NS(O)₂R^b, en donde R^b es metilo, opcionalmente sustituido con -OH, alcoxiC₁₋₃, cicloalquiloC₅₋₆, o -S(O)₂-alquiloC₁₋₃;

(ii) un grupo de formula (III):



en donde:

R^y es $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} ;

p es 0 o 1;

n es 1 o 2; y

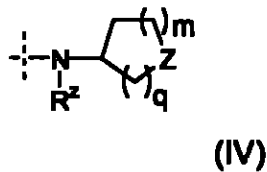
Y es:

$\text{N}(R^c)\text{C}(\text{O})R^d$, en donde R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^d es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} , o

$\text{N}(R^e)\text{S}(\text{O})_2R^f$, en donde R^e es hidrógeno y R^f es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , o $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-3} ;

y

(iii) un grupo de formula (IV):



en donde:

R^z es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o alquilo C_{2-3} sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} ;

m es 1 o 2;

q es 1 o 2, siempre y cuando que la suma de m y q no sea igual a 4; y

Z es:

BA

NC(O)R^g , en donde R^g es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} .

S(O)_2 ; o

$\text{NS(O)}_2\text{R}^h$, en donde R^h es metilo, opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , o $-\text{S(O)}_2$ -alquilo C_{1-3} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^1 es hidrógeno o halo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} .

4. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde W es un grupo de formula (II).

5. El compuesto de la Reivindicación 4 en donde R^a es alquilo C_{1-3} y R^b es metilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde W es un grupo de formula (III).

7. El compuesto de la Reivindicación 6 en donde p es 0.

8. El compuesto de la Reivindicación 6 en donde n es 1.

9. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde W es un grupo de formula (IV).

10. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde m es 1 y q es 1.

11. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

R^1 es hidrógeno o halo;

R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ; y

W se selecciona del grupo que consiste de:

(i) un grupo de formula (II) en donde X es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$;

(ii) un grupo de formula (III) en donde p es 0, n es 1, y Y es $\text{NCH}_3\text{C(O)CH}_3$; y

(iii) un grupo de formula (IV) en donde R^z es metilo, m es 1, q es 1, y Z es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

12. El compuesto de la Reivindicación 11 en donde W es un grupo de formula (II) en donde X es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

13. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de:

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(4\text{-acetilpiperazin-1-il})\text{-etil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(4\text{-}(4\text{-tetrahydrofurano-2-carbonil})\text{piperazin-1-il})\text{-etil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(1,1\text{-dioxo-}1\lambda^6\text{-tiomorfolin-4-il})\text{-etil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-etil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(4\text{-ciclohexilmetanosulfonilpiperazin-1-il})\text{-etil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}(4\text{-methanesulfonilmethanesulfonilpiperazin-1-il})\text{-etil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[3-((*S*)-2-hidroxiopropionilamino)pirrolidin-1-il]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(3*S*,4*S*)-3-(acetilmetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-etanosulfonilaminopirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-ciclohexilmetanosulfonilaminopirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-{2-[3-(acetil-metilamino)piperidin-1-il]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-acetilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*S*)-3-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-etanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-metanosulfonilmetanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[[*(R)*-1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[[*(S)*-1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[[*(R)*-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-hidroxietil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-acetilpiperidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-metanosulfonilpiperidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-propil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-butil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-ciclobutil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-ciclopentil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*S*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*R*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*S*)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; y

90
84

Sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros de los mismos.

14. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de:

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetilmetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-metil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-1-acetil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-1-acetil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

77

((1S,3R,5R)-8-[2-(((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; y

Sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros de los mismos.

15. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene el nombre químico {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 para uso en terapia.

18. El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento.

19. El uso de la Reivindicación 18 en donde el medicamento es para el tratamiento de una condición médica en un mamífero, asociada con la actividad del receptor 5-HT₄.

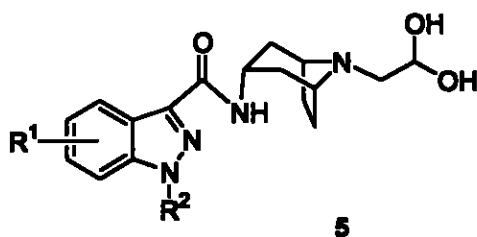
20. El uso de la Reivindicación 19 en donde la enfermedad o condición es un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal.

21. Un método para el tratamiento de un mamífero que tiene una condición médica asociada con la actividad del receptor 5-HT₄, el método comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

22. Un método para el tratamiento de un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

23. El método de la Reivindicación 22, en donde el trastorno de motilidad reducida se selecciona de constipación crónica, síndrome de intestino irritable con constipación predominante, gastroparesis diabética e idiopática, y dispepsia funcional.

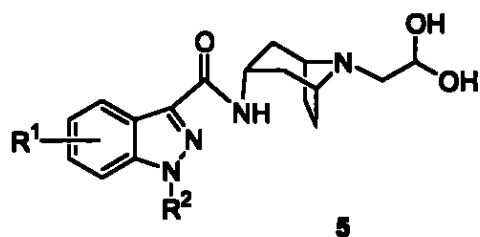
24. Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula 5:



o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo con una amina de formula H—W en la presencia de un agente reductor para dar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

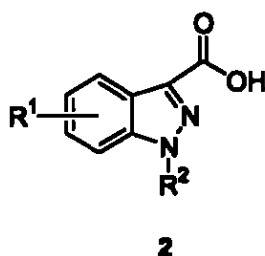
25. El producto preparado mediante el proceso de la Reivindicación 24.

26. Un compuesto de formula 5:

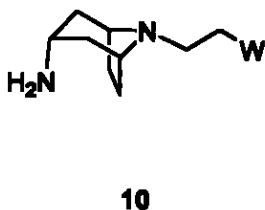


en donde R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, o alcoxiC₁₋₄, y R² es alquiloC₃₋₄, o cicloalquiloC₃₋₆; o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo.

27. Un proceso para la preparación de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula 2:



con un compuesto de formula 10:



~~84~~
88

bajo condiciones de acoplamiento de amida para proveer un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

28. Un proceso para preparar *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, el proceso comprende la reacción del *ter*-butil éster del ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico con al menos 25 equivalentes de formiato de amonio en la presencia de un catalizador de metal de transición para dar *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

29. Un método para estudiar un sistema o muestra biológica que comprende un receptor 5-HT₄, el método comprende:

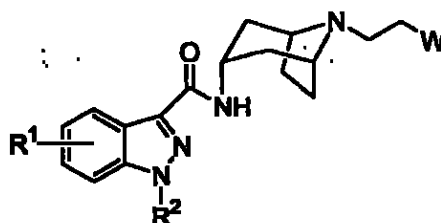
(a) contactar el sistema o muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15; y

(b) determinar el efecto causado por el compuesto en el sistema o muestra biológica.

91

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (I):



(I)

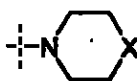
wherein:

R^1 is hydrogen, halo, hydroxy, C_{1-4} alkyl, or C_{1-4} alkoxy;

R^2 is C_{1-4} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl; and

W is selected from:

- (i) a group of formula (II):



(II)

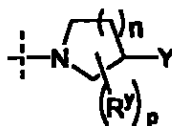
wherein X is:

$NC(O)R^a$, wherein R^a is C_{1-3} alkyl or tetrahydrofuranyl, wherein C_{1-3} alkyl is optionally substituted with $-OH$ or C_{1-3} alkoxy;

$S(O)_2$; or

$NS(O)_2R^b$, wherein R^b is methyl, optionally substituted with $-OH$, C_{1-3} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, or $-S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl;

- (ii) a group of formula (III):



(III)

wherein:

R^y is $-OH$ or C_{1-3} alkoxy;

p is 0 or 1;

n is 1 or 2; and

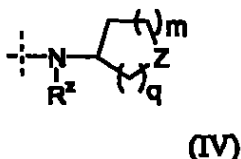
Y is:

$\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, wherein R^e is hydrogen or C_{1-3} alkyl and R^d is C_{1-3} alkyl optionally substituted with $-\text{OH}$ or C_{1-3} alkoxy, or

$\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, wherein R^e is hydrogen and R^f is C_{1-3} alkyl, optionally substituted with $-\text{OH}$, C_{1-3} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, or $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ alkyl;

5 and

(iii) a group of formula (IV):



wherein:

10 R^z is hydrogen, C_{1-3} alkyl, or C_{2-3} alkyl substituted with $-\text{OH}$ or C_{1-3} alkoxy;
 m is 1 or 2;
 q is 1 or 2, provided that the sum of m and q is not equal to 4; and
 Z is:

15 $\text{NC}(\text{O})\text{R}^g$, wherein R^g is C_{1-3} alkyl, optionally substituted with $-\text{OH}$ or C_{1-3} alkoxy,

$\text{S}(\text{O})_2$; or

$\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^h$, wherein R^h is methyl, optionally substituted with $-\text{OH}$, C_{1-3} alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, or $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ alkyl;

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

20

2. The compound of Claim 1 wherein R^1 is hydrogen or halo.

3. The compound of Claim 1 wherein R^2 is isopropyl or C_{4-5} cycloalkyl.

25

4. The compound of Claim 1 wherein W is a group of formula (II).

5. The compound of Claim 4 wherein R^a is C_{1-3} alkyl and R^b is methyl.

6. The compound of Claim 1 wherein W is a group of formula (III).

30

7. The compound of Claim 6 wherein p is 0.

8. The compound of Claim 6 wherein n is 1.
9. The compound of Claim 1 wherein W is a group of formula (IV).
- 5 10. The compound of Claim 1 wherein m is 1 and q is 1.
11. The compound of Claim 1 wherein:
 R^1 is hydrogen or halo;
 R^2 is C_{3-4} alkyl or C_{4-5} cycloalkyl; and
 W is selected from the group consisting of:
 (i) a group of formula (II) wherein X is $NC(O)CH_3$, $S(O)_2$, or $NS(O)_2CH_3$;
 (ii) a group of formula (III) wherein p is 0, n is 1, and Y is $NCH_3C(O)CH_3$;
 and
 (iii) a group of formula (IV) wherein R^x is methyl, m is 1, q is 1, and Z is
 15 $NC(O)CH_3$, $S(O)_2$, or $NS(O)_2CH_3$.
12. The compound of Claim 11 wherein W is a group of formula (II) wherein
 X is $NC(O)CH_3$, $S(O)_2$, or $NS(O)_2CH_3$.
- 20 13. The compound of Claim 1 wherein the compound is selected from:
 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetyl piperazin-1-yl)-ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-(tetrahydrofuran-
 25 2-carbonyl) piperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-methanesulfonyl piperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
 30 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-cyclohexylmethanesulfonyl piperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-methanesulfonylmethanesulfonyl piperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;

- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetyl-methylamino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetyl-amino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 5 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetyl-amino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetyl-amino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[3-((*S*)-2-hydroxypropionylamino)pyrrolidin-1-yl]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl) amide;
- 10 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(3*S*,4*S*)-3-(acetylmethylamino)-4-hydroxypyrrolidin-1-yl]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl) amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-ethanesulfonylaminopyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 15 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-cyclohexylmethanesulfonylaminopyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[3-(acetyl-methylamino)piperidin-1-yl]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl) amide;
- 20 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-acetylaminopiperidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-methanesulfonylaminopiperidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-methanesulfonylaminopiperidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 25 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-ethanesulfonylaminopiperidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-methanesulfonylmethanesulfonylaminopiperidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;
- 30 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl) amide;

- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*R*)-1-acetylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*S*)-1-acetylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 5 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*R*)-1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1,1-dioxo-10 tetrahydro-1 λ ⁶-thiophen-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ ⁶-thiophen-3-yl)-(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-acetylpiperidin-15 3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ ⁶-thiopyran-4-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-methanesulfonylpiperidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 20 5-fluoro-1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-propyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-butyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-25 yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-cyclobutyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 30 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(*R*)-3-(acetyl-methylamino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;
- 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(*S*)-3-(acetyl-methylamino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;

94

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*S*)-1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*R*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide;

- 5 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*S*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)methylamino]ethyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide; and
pharmaceutically-acceptable salts and solvates and stereoisomers thereof.

14. The compound of Claim 1 wherein the compound is selected from:

- 10 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-ethyl]8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

- 15 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetylmethyl-amino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-3-(acetyl-methyl-amino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

- 20 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-3-(acetyl-methylamino)pyrrolidin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

- 25 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-1-acetyl-pyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-1-acetyl-pyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-methanesulfonyl-pyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

- 30 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-1-methanesulfonyl-pyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-1-methanesulfonyl-pyrrolidin-3-yl)methylamino]ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amide;

94

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)methylamino)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-amide;

1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)methylamino)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;

5 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)methylamino)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide;;
and

pharmaceutically-acceptable salts and solvates and stereoisomers thereof.

10 15. The compound of Claim 1 having the chemical name 1-isopropyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide; or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof.

15 16. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of any one of Claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 15 for use in therapy.

20 18. Use of a compound of any one of Claims 1 to 15 for manufacture of a medicament.

19. The use of Claim 18 wherein the medicament is for the treatment of a medical condition in a mammal associated with 5-HT₄ receptor activity.

25

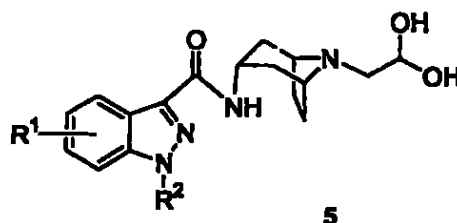
20. The use of Claim 19 wherein the disease or condition is a disorder of reduced motility of the gastrointestinal tract.

30 21. A method of treating a mammal having a medical condition associated with 5-HT₄ receptor activity, 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 15.

22. A method of treating a disorder of reduced motility of the gastrointestinal tract in a mammal, 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 15.

23. The method of Claim 22, wherein the disorder of reduced motility is selected from chronic constipation, constipation-predominant irritable bowel syndrome, diabetic and idiopathic gastroparesis, and functional dyspepsia.

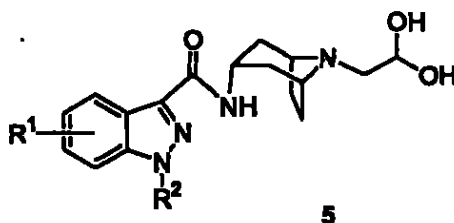
24. A process for preparing a compound of any one of Claims 1 to 15, the process comprising reacting a compound of formula 5:



or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof with an amine of formula H—W in the presence of a reducing agent to provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

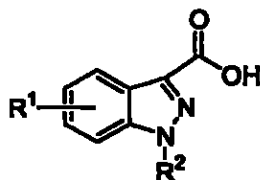
25. The product prepared by the process of Claim 24.

26. A compound of formula 5:



wherein R¹ is hydrogen, halo, hydroxy, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy, and R² is C₃₋₄alkyl, or C₃₋₆cycloalkyl; or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof.

27. A process for preparing a compound of any one of Claims 1 to 15, the process comprising reacting a compound of formula 2:



2

with a compound of formula 10:



10

under amide coupling conditions to provide a compound of formula (I) or a
5 pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

28. A process for preparing (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester, the process comprising reacting 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester with at least 25 equivalents of
10 ammonium formate in the presence of a transition metal catalyst to provide (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

29. A method of studying a biological system or sample comprising a 5-HT₄ receptor, the method comprising:

- 15 (a) contacting the biological system or sample with a compound of any one of Claims 1 to 15; and
(b) determining the effect caused by the compound on the biological system or sample.

20

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

98

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
PCT/US2005/005070	17.02.2005	18.02.2004	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D451/04, A61K31/46, G01N33/50			
Solicitante THERAVANCE, INC.			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.			
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlín Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840		Funcionario Autorizado Hass, C Teléfono No. +49 30 25901-340	

Casilla No. I. Bases de la opinión

99

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 21-23, 29 (parcialmente) (con respecto a aplicabilidad industrial)

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 21-23, 29 (parcialmente) (con respecto a aplicabilidad industrial)

- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver hoja separada para más detalles

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-29
	No: Reivindicaciones -
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones -
	No: Reivindicaciones 1-29
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-20, 24-28
	No: Reivindicaciones -

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Ítem III

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

Las reivindicaciones 21-23 y 29 (parcialmente) se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Ítem V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

V.1 Documentos citados

- D1: EP-A-0 908 459 (ELI LILLY AND COMPANY) 14 de Abril de 1999 (1999-04-14)
- D2: SCHAUS J M ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF POTENT AND ORALLY ACTIVE 5-HT₄ RECEPTOR ANTAGONISTS: INDAZOLE AND BENZIMIDAZOLONE DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, 1998, páginas 1943-1955, XP002927642 ISSN: 0022-2623
- D3: A. J. KAUMANN ET AL: "Indazole as an indole bioisostere: 5-HT₄ receptor antagonism" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 5, 1992, páginas 419-420, XP002330742
- D4: M. LANGLOIS ET AL: "5-HT₄ Receptor Ligands: Applications and New Prospects" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 3, Enero 2003 (2003-01), páginas 319-343, XP002330746
- D5: EP-A-0 230 718 (BEECHAM GROUP PLC) 5 de Agosto de 1987 (1987-08-05)

Las designaciones indicadas serán usadas a través del procedimiento de examen.

V.2 Novedad

La materia objeto de la reivindicación 1 en el archivo se revela genéricamente en D1, fórmula I, sin embargo, no hay una revelación concreta en D1 de un compuesto de fórmula I donde R^2 y R^3 formen un puente de etileno y X es NR^4R^5 donde R^4 y R^5 junto con su átomo de nitrógeno forman un anillo. Por lo tanto, la presente materia objeto puede considerarse como una selección novedosa de D1.

D2, D3 y D4 revelan compuestos semejantes a los presentes, sin embargo, estos compuestos no tienen una mitad W correspondiente (ver los textos relevantes dados en el reporte de búsqueda internacional).

El compuesto E7 de D5 es semejante a los compuestos de fórmula 5 de la presente reivindicación 26, sin embargo, sólo lleva un grupo OH.

Por lo tanto, puede decirse que la materia objeto de todas las reivindicaciones en el archivo (reivindicaciones 1-29) es novedosa.

V.3 Nivel inventivo

V.3.1 De conformidad con la descripción, el problema implícito en la presente solicitud puede verse en la disposición de compuestos adicionales que son útiles como (ant)agonistas del receptor 5-HT₄.

V.3.2 Los documentos D1 a D4 son relevantes en la técnica anterior puesto que todos revelan compuestos que se describen como agonistas y/o antagonistas del receptor 5-HT₄.

V.3.3 El documento D1 revela genéricamente la presente materia objeto. La fórmula I de D1 incluye compuestos de indazole; revela compuestos adicionales donde los sustituyentes R^2 y R^3 forman un puente de etileno (es decir, forman una mitad de 8-azabicyclo[3.2.1]octil); y éste revela explícitamente la posibilidad de que X sea NR^4R^5 donde R^4 y R^5 junto con el N forman un anillo que puede por ejemplo ser pirrolidinil, piperidinil, piperazinil (ver D1, reivindicación 6).

V.3.4 De D2, D3 y D4, se conocen los compuestos de indazole 5-HT₄-activos que explícitamente tienen una mitad de 8-azabicyclo[3.2.1]octil).

V.3.5 Por lo tanto, la persona versada en la técnica, que enfrenta el problema según se define anteriormente, podría esperar que los compuestos de indazole que tienen una mitad de 8-azabicyclo[3.2.1]octil) y un grupo alquileo adicional con un N-heteroanillo (siendo todas características reveladas en D1), especialmente en vista de todas las revelaciones de D2 a D4 (independientemente), también mostrarían actividad moduladora del receptor 5-HT₄. La materia objeto actualmente reivindicada debe por lo tanto considerarse como un resultado obvio de la técnica anterior.

V.3.6 Por lo tanto, la presencia de un nivel inventivo no puede reconocerse para la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 y 25 del compuesto y de las reivindicaciones farmacéuticas 16-23 y de la reivindicación 29. En cuanto a las reivindicaciones dirigidas a intermediarios (reivindicación 26) y a los procesos de preparación (reivindicaciones 24, 27 y 28) se hace énfasis de que dichas reivindicaciones sólo podrían considerarse inventivas si los intermediarios y procesos reivindicados llevan a productos finales que podrían considerarse que comprenden un nivel inventivo.

V.3.7 Por lo tanto, en el presente caso para las reivindicaciones 1-29 se niega el nivel inventivo.

V.4 Aplicabilidad industrial

V.4.1 La materia objeto reivindicada de las reivindicaciones 1-20, 24-28 y reivindicación 29 (en cuanto a que el método se lleva a cabo fuera del cuerpo humano o animal) es aplicable industrialmente.

V.4.2 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 21-23 y la reivindicación 29 (en cuanto a que el método se lleva a cabo dentro del cuerpo humano o animal) sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

105

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/005070

International filing date (day/month/year)
17.02.2005

Priority date (day/month/year)
18.02.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D451/04, A61K31/48, G01N33/50

Applicant
THERAVANCE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Glitschiner Str. 103
D-10658 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Hass, C

Telephone No. +49 30 25901-340



708

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/005070

106

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/005070

107

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 21-23, 29 (partly) (with regard to industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 21-23, 29 (partly) (with regard to industrial applicability)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

7/16

108

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-29
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20, 24-28
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

THA

109

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 21-23 and 29 (partly) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Cited documents

- D1: EP-A-0 908 459 (ELI LILLY AND COMPANY) 14 April 1999 (1999-04-14)
D2: SCHAUS J M ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF POTENT AND ORALLY ACTIVE 5-HT₄ RECEPTOR ANTAGONISTS: INDAZOLE AND BENZIMIDAZOLONE DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, 1998, pages 1943-1955, XP002927642 ISSN: 0022-2623
D3: A. J. KAUMANN ET AL: "Indazole as an indole bioisostere: 5-HT₄ receptor antagonism" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 5, 1992, pages 419-420, XP002330742
D4: M. LANGLOIS ET AL: "5-HT₄ Receptor Ligands: Applications and New Prospects" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 3, January 2003 (2003-01), pages 319-343, XP002330746
D5: EP-A-0 230 718 (BEECHAM GROUP PLC) 5 August 1987 (1987-08-05)

The indicated designations will be used throughout the examination procedure.

V.2 Novelty

112

110

The subject-matter of claim 1 on file is generically disclosed in D1, formula I, however, there is no concrete disclosure in D1 of a compound of formula I wherein R² and R³ form an ethylene bridge and X is NR⁴R⁵ wherein R⁴ and R⁵ together with their nitrogen atom form a ring. Therefore the present subject-matter can be considered as novel selection from D1.

D2, D3 and D4 disclose compounds similar to the present ones, however, these compounds do not have a W-corresponding moiety (see the relevant passages given in the international search report).

Compound E7 of D5 is similar to the compounds of formula 5 of present claim 26, however, it bears only one OH group.

Therefore it can be said that the subject-matter of all claims on file (claims 1-29) is novel.

V.3 Inventive step

V.3.1 According to the description, the problem underlying the present application can be seen in the provision of further compounds which are useful as 5-HT₄ receptor (ant)agonists.

V.3.2 The documents D1 to D4 are relevant prior art since all of them disclose compounds which are described to be agonists and/or antagonists of the 5-HT₄ receptor.

V.3.3 Document D1 generically discloses the present subject-matter. Formula I of D1 includes indazole compounds; it discloses further compounds where the substituents R² and R³ form an ethylene bridge (i.e. form an 8-azabicyclo[3.2.1]octyl moiety); and it explicitly discloses the possibility of X being NR⁴R⁵ where R⁴ and R⁵ together with the N form a ring which can e.g. be pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny (see D1, claim 6).

V.3.4 From any of D2, D3 and D4, 5-HT₄-active indazole compounds are known which explicitly have an 8-azabicyclo[3.2.1]octyl moiety.

V.3.5 Therefore the person skilled in the art, faced with the problem as defined above, could expect that indazole compounds having an 8-azabicyclo[3.2.1]octyl moiety and a further alkylene group with an N-heteroring (all features being disclosed in D1), especially in view of the disclosures of any of D2 to D4 (independently), would also exhibit 5-HT₄

MB

receptor-modulating activity. The presently claimed subject-matter must therefore be considered as an obvious result from the prior art. ///

V.3.6 Consequently, the presence of an inventive step cannot be acknowledged for the subject-matter of the compound claims 1-15 and 25 and of the pharmaceutical claims 16-23 and of claim 29. As to the claims directed to intermediates (claim 26) and to preparation processes (claims 24, 27 and 28) it is stressed that such claims could only be considered inventive if the intermediates and processes claimed lead to end products which could be regarded to involve an inventive step.

V.3.7 So in the present case for claims 1-29 inventive step is to be denied.

V.4 Industrial applicability

V.4.1 The subject-matter of claims 1-20, 24-28 and claim 29 (as far as the method is carried out outside the human or animal body), is industrially applicable.

V.4.2 For the assessment of the present claims 21-23 and claim 29 (as far as the method is carried out inside the human or animal body) on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEX EXPLICATIV 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.

COMPUESTOS DE INDAZOL-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT₄

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee compuestos de indazol-carboxamida novedosos agonistas del receptor 5-HT₄. La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, los métodos para usar tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor 5-HT₄, y a los procesos e intermediarios útiles para la preparación de tales compuestos.

COMPUESTOS DE INDAZOL-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT₄

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La invención está dirigida a compuestos de indazol-carboxamida que son útiles como agonistas del receptor 5-HT₄. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, los métodos para usar tales compuestos para el tratamiento de condiciones médicas mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, y los procesos e intermediarios útiles para preparar tales compuestos.

Estado de la Técnica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que está ampliamente distribuido en todo el cuerpo, tanto en el sistema nervioso central como en los sistemas periféricos. Se han identificado al menos siete subtipos de receptores de serotonina y la interacción de la serotonina con estos diferentes receptores está enlazada a una amplia variedad de funciones fisiológicas. Por lo tanto, ha existido un interés sustancial en desarrollar agentes terapéuticos que pueden marcar subtipos específicos del receptor de 5-HT.

En particular, la caracterización de los receptores 5-HT₄ y la identificación de agentes farmacéuticos que interactúan con ellos ha sido foco de actividad significativa reciente. (Ver, por ejemplo, la revisión de Langlois y Fischmeister, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 319-344.) Los agonistas del receptor 5-HT₄ son útiles para el tratamiento de trastornos de motilidad reducida del tracto gastrointestinal. Tales trastornos incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), constipación crónica, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), gastroparesis, íleo post-operatorio, pseudo-obstrucción intestinal, y tránsito retardado inducido por fármaco. Adicionalmente, se ha sugerido que algunos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄ se pueden usar en el

tratamiento de trastornos del sistema nervioso central incluyendo trastornos cognitivos, trastornos de comportamiento, trastornos del ánimo, y trastornos de control la función autónoma.

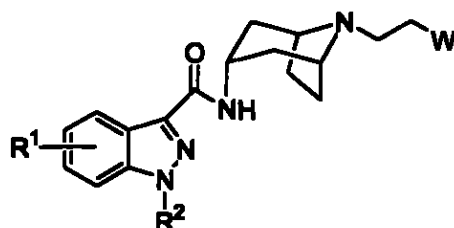
A pesar de la amplia utilidad de agentes farmacéuticos que modulan la actividad del receptor 5-HT₄, pocos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄ están en uso clínico en la actualidad. Un agente, cisaprida, que se usó ampliamente para el tratamiento de trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal fue retirado del mercado, se dice que debido a efectos secundarios cardiacos. Ensayos clínicos de ultimo estado de otro agente, prucaloprida, han sido suspendidos.

En consecuencia, existe una necesidad de nuevos agonistas del receptor 5-HT₄ que logren los efectos deseados con efectos secundarios mínimos. Los agentes preferidos pueden poseer, entre otras propiedades, selectividad mejorada, potencia, propiedades farmacocinéticas, y/o duración de acción.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención provee compuestos novedosos que poseen actividad agonista del receptor 5-HT₄. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄ potentes y selectivos. Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos de la invención muestran propiedades farmacocinéticas favorables que producen buena biodisponibilidad a la administración oral.

En consecuencia, la invención provee un compuesto de formula (I):



(I)

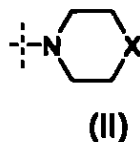
en donde:

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxí, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{3-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ; y

W se selecciona de:

(i) un grupo de formula (II):



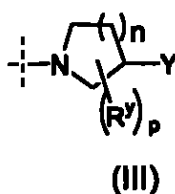
en donde X es:

$NC(O)R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3} o tetrahidrofuranilo, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} ;

$S(O)_2$; o

$NS(O)_2R^b$, en donde R^b es metilo, opcionalmente sustituido con $-OH$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , o $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} ;

(ii) un grupo de formula (III):



en donde:

R^y es $-OH$ o alcoxi C_{1-3} ;

p es 0 o 1;

n es 1 o 2; y

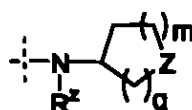
Y es:

$N(R^c)C(O)R^d$, en donde R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^d es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} , o

$N(R^a)S(O)_2R'$, en donde R^a es hidrógeno y R' es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-OH$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , o $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} ;

y

(iii) un grupo de formula (IV):



(IV)

en donde:

R^z es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} ;

m es 1 o 2;

q es 1 o 2, siempre y cuando que la suma de m y q no sea igual a 4; y

Z es:

$NC(O)R^b$, en donde R^b es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} ,

$S(O)_2$; o

$NS(O)_2R^h$, en donde R^h es metilo, opcionalmente sustituido con $-OH$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , o $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

La invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también provee un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor 5-HT₄, e.g., un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, el método comprende administrar, al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Adicionalmente, la invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor 5-HT₄ en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación, i.e., para estudiar sistemas o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. En consecuencia, en otro de sus aspectos de método, la invención provee un método para usar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema o muestra biológica o para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄, el método comprende contactar un sistema o muestra biológica con un compuesto de la invención y determinar los efectos producidos por el compuesto en el sistema o muestra biológica.

En aspectos separados y distintos, la invención también provee los procesos sintéticos e intermediarios descritos aquí, que son útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

La invención también provee un compuesto de la invención como se describe aquí, para uso en terapia médica, así como el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor 5-HT₄, e.g., un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención provee agonistas novedosos del receptor 5-HT₄ de indazol-carboxamida de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o estereoisómeros de los mismos. Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proveer ejemplos representativos de varios aspectos de esta invención. Estos valores representativos pretenden definir mejor tales aspectos y no pretenden excluir otros valores o limitar el alcance de la invención.

En un aspecto específico de la invención, R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} .

En otros aspectos específicos, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_{1-4} ; o R^1 es hidrógeno o halo; o R^1 es fluoro.

En ya otro aspecto específico, R^1 es hidrógeno.

En un aspecto específico, R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

En otro aspecto específico, R^2 es alquilo C_{3-4} . Grupos R^2 representativos incluyen *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, y *ter*-butilo.

En otro aspecto específico, R^2 es isopropilo.

En ya otro aspecto específico R^2 es ciclobutilo o ciclopentilo.

En un aspecto específico, W es un grupo de formula (II) en donde todas las demás variables se definen como en la formula (II).

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (II), en donde R^a es alquilo C_{1-3} y R^b es metilo.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (II), en donde X es $NC(O)R^a$ en donde R^a se define como en la formula (II). En otros aspecto específicos, W es un grupo de formula (II), en donde X es $NC(O)R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3} , específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, o isopropilo, o tetrahidrofuran-2-ilo o tetrahidrofuran-3-ilo; o R^a es alquilo C_{1-3} .

En ya otro aspecto específico, W es un grupo de formula (II), en donde X es $NC(O)CH_3$, que forma W que tiene el valor 4-acetil-piperazin-1-ilo.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (II), en donde X es $S(O)_2$.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (II), en donde X es $NS(O)_2R^b$, en donde R^b se define como en la formula (II). En otro aspecto

específico, W es un grupo de formula (II), en donde X es $\text{NS(O)}_2\text{R}^b$, en donde R^b es CH_3 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{5-6} o con $-\text{S(O)}_2\text{-alquiloC}_{1-3}$. Valores representativos de R^b dentro de este aspecto incluyen metilo, $-\text{CH}_2\text{ciclopentilo}$, $-\text{CH}_2\text{ciclohexilo}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

En ya otro aspecto específico, W es un grupo de formula (II) en donde X es $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$, que forma W que tiene el valor 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde R^y es $-\text{OH}$.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde R^y es alcoxi C_{1-3} , por ejemplo R^y es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, o $-\text{OC}_3\text{H}_7$.

En otros aspectos específicos W es un grupo de formula (III) en donde p es 0, o en donde p es 1.

En otros aspectos específicos W es un grupo de formula (III) en donde n es 1, i.e., W es un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido; o en donde n es 2, i.e., W es un anillo piperidinilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde Y es $\text{N(R}^c\text{)C(O)R}^d$ en donde R^c y R^d se definen como en la formula (III). En otros aspectos específicos, W es un grupo de formula (III) en donde Y es $\text{N(R}^c\text{)C(O)R}^d$, en donde R^c es hidrógeno; y en donde R^c es alquilo C_{1-3} .

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde Y es $\text{N(R}^c\text{)C(O)R}^d$ en donde R^d es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} . Valores representativos de R^d dentro de este aspecto incluyen metilo, etilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, y $-\text{CH(OH)CH}_3$.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde Y es $\text{NCH}_3\text{C(O)CH}_3$.

En ya otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde Y es NHC(O)CH_3 .

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde Y es $N(R^a)S(O)_2R^f$ en donde R^a y R^f se definen como en la formula (III). En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (III) en donde Y es $N(R^a)S(O)_2R^f$ en donde R^f es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{5-6} o con $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} . Valores representativos de R^f dentro de este aspecto incluyen metilo, $-CH_2$ ciclopentilo, $-CH_2$ ciclohexilo, $-CH_2SO_2CH_3$, y $-CH_2SO_2C_2H_5$.

En otro aspecto específico, los compuestos de formula (I) son compuestos en donde W es un grupo de formula (III) en donde p es 0 y n es 1. En ya otro aspecto específico, los compuestos de formula (I) son compuestos en donde W es un grupo de formula (III) en donde p es 0, n es 1, y Y es $N(R^c)C(O)R^d$.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV), en donde R^z es hidrógeno.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV), en donde R^z es alquilo C_{1-3} , por ejemplo metilo, etilo, y similares. En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV), en donde R^z es alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o con alcoxi C_{1-3} , por ejemplo R^z es hidroxietilo, metoxietilo, y similares. En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV), en donde R^z es metilo.

In a aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde m es 1.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde m es 2.

En un aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde q es 1.

En otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde q es 2.

En un aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde Z es NC(O)R^g en donde R^g se define como en la formula (IV). En otros aspectos específicos, W es un grupo de formula (IV) en donde Z es NC(O)R^g en donde, R^g es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$; o R^g es metilo.

En un aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde Z es S(O)_2 .

En un aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde Z es $\text{NS(O)}_2\text{R}^h$, en donde R^h se define como en la formula (IV). En otros aspectos específicos, W es un grupo de formula (IV) en donde Z es $\text{NS(O)}_2\text{R}^h$ en donde R^h es metilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{5-6} o con $-\text{S(O)}_2$ -alquilo C_{1-3} . Valores representativos de R^h incluyen metilo, $-\text{CH}_2$ ciclopentilo, $-\text{CH}_2$ ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. En ya otro aspecto específico, W es un grupo de formula (IV) en donde Z es $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

En otro aspecto específico, los compuestos de formula (I) son compuestos en donde W es un grupo de formula (IV) en donde m es 1 y q es 1. En ya otro aspecto específico, los compuestos de formula (I) son compuestos en donde W es un grupo de formula (IV) en donde m es 1, q es 1, y R^z es metilo.

En un aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^1 es hidrógeno o halo; R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} ; y W se define como en la formula (I).

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde:

R^1 es hidrógeno o halo;

R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ; y

W se selecciona de:

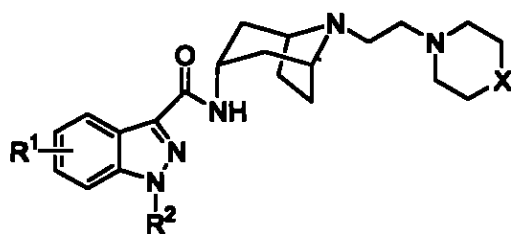
(i) un grupo de formula (II) en donde X es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$;

(ii) un grupo de formula (III) en donde p es 0, n es 1, y Y es $\text{NCH}_3\text{C(O)CH}_3$; y

(iii) un grupo de formula (IV) en donde R^z es metilo, m es 1, q es 1, y Z es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^1 es hidrógeno o halo; R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ; y W es un grupo de formula (II) en donde X es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) que es un compuesto de formula (V):

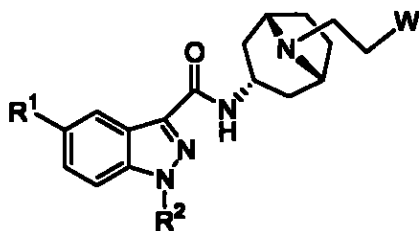


(V)

en donde:

R^1 , R^2 , y X toma cualquiera de los valores genéricos, específicos, o ejemplares descritos anteriormente.

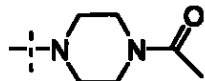
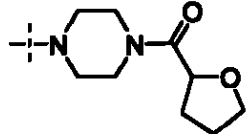
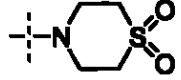
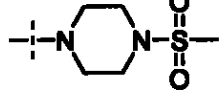
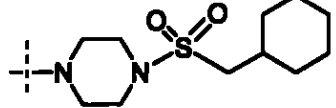
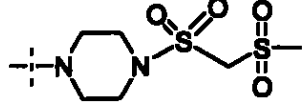
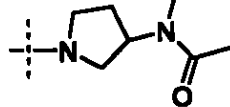
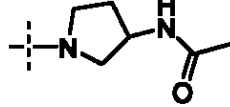
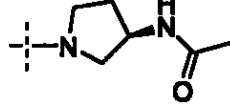
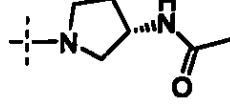
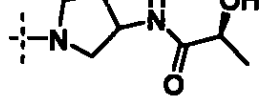
En ya otro aspecto, la invención provee un grupo de compuestos de formula (VI):



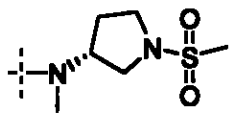
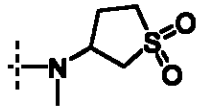
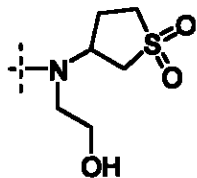
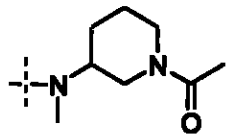
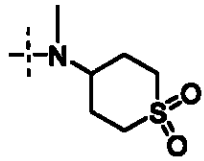
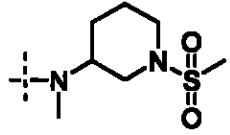
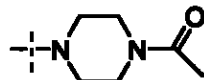
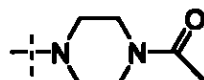
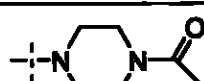
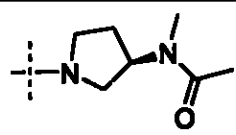
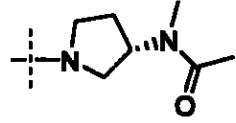
(VI)

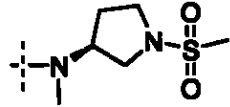
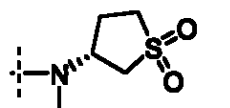
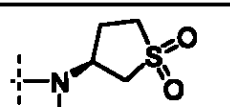
en donde R¹, R², y W toman los valores mostrados en la Tabla I.

Tabla I

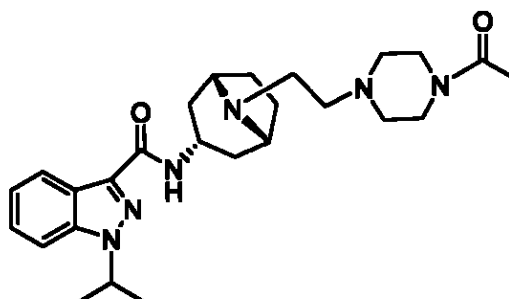
Ejemplo No.	R ¹	R ²	W
1	H	<i>i</i> -Pr	
2	H	<i>i</i> -Pr	
3	H	<i>i</i> -Pr	
4	H	<i>i</i> -Pr	
5	H	<i>i</i> -Pr	
6	H	<i>i</i> -Pr	
7	H	<i>i</i> -Pr	
8	H	<i>i</i> -Pr	
9	H	<i>i</i> -Pr	
10	H	<i>i</i> -Pr	
11	H	<i>i</i> -Pr	

12	H	<i>i</i> -Pr	
13	H	<i>i</i> -Pr	
14	H	<i>i</i> -Pr	
15	H	<i>i</i> -Pr	
16	H	<i>i</i> -Pr	
17	H	<i>i</i> -Pr	
18	H	<i>i</i> -Pr	
19	H	<i>i</i> -Pr	
20	H	<i>i</i> -Pr	
21	H	<i>i</i> -Pr	
22	H	<i>i</i> -Pr	
23	H	<i>i</i> -Pr	
24	H	<i>i</i> -Pr	

25	H	<i>i</i> -Pr	
26	H	<i>i</i> -Pr	
27	H	<i>i</i> -Pr	
28	H	<i>i</i> -Pr	
29	H	<i>i</i> -Pr	
30	H	<i>i</i> -Pr	
31	F	<i>i</i> -Pr	
32	H	<i>n</i> -Pr	
33	H	<i>n</i> -Bu	
34	H	ciclo-butilo	
35	H	ciclo-pentilo	
36	H	<i>i</i> -Pr	
37	H	<i>i</i> -Pr	

38	H	<i>i</i> -Pr	
39	H	<i>i</i> -Pr	
40	H	<i>i</i> -Pr	

Las convenciones de nombramiento químico usadas aquí se ilustran para el compuesto del Ejemplo 1:



que se designa {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico, de acuerdo con el software AutoNom, proveído por MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Alemania). La designación (1*S*,3*R*,5*R*) describe la orientación relativa de los enlaces asociados con el sistema de anillo bicíclico que están descritos como bordes sólidos y punteados. El compuesto se denota alternativamente como *N*-[(3-*endo*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-3-carboxamida. En todos los compuestos descritos en la Tabla I anterior, la indazol carboxamida es *endo* al grupo azabicyclooctilo.

Se puede hacer mención particular de los siguientes compuestos:

{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetil-metil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)-etilo]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-acetilo-pirrolidin-3-il)-metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-1-acetil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-1-acetil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; y

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

Como se ilustró anteriormente, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral. En consecuencia, la invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros, y mezclas enriquecidas con estereoisómero 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 la invención a menos que se indique de otra forma, siempre y cuando la utilidad de la composición como un todo no sea eliminada por la presencia de tales otros isómeros.

Definiciones

Al describir los compuestos, las composiciones y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo (*n*-Pr), isopropilo (*i*-Pr), *n*-butilo (*n*-Bu), *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

El término "alcoxi" significa un grupo monovalente—O—alquilo, en donde el alquilo se define como anteriormente. Grupos alcoxi representativos incluyen, a manera de ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxy, similares.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico monovalente saturado que puede ser monocíclico o multicíclico. A menos que se defina de otra forma, tales grupos cicloalquilo contienen típicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares.

El término "halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar tratamiento cuando es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "tratamiento" como se usa aquí significa medios de tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que incluye:

- (a) prevenir que la enfermedad, trastorno, o condición médica ocurra, i.e., tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad, trastorno, o condición médica, i.e., eliminar o producir regresión de la enfermedad, trastorno, o condición médica en un paciente;
- (c) suprimir la enfermedad, trastorno, o condición médica, i.e., hacer más lento o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno, o condición médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno, o condición médica en un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de un ácido o una base que es aceptable para administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales se pueden derivar de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y de bases farmacéuticamente aceptables. Típicamente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan a partir de ácidos.

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, adípico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, numérico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pantoténico, fosfórico, propiónico, salicílico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, xinafóico (ácido 1-hidroxi-2-naftóico), ácido naftalen-1,5-disulfónico y similares.

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, i.e., un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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.

Se apreciará que el término "o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

El término "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un nitrógeno de amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanilo, tal como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tal como *ter*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *ter*-butildimetilsililo (TBDMS); y similares.

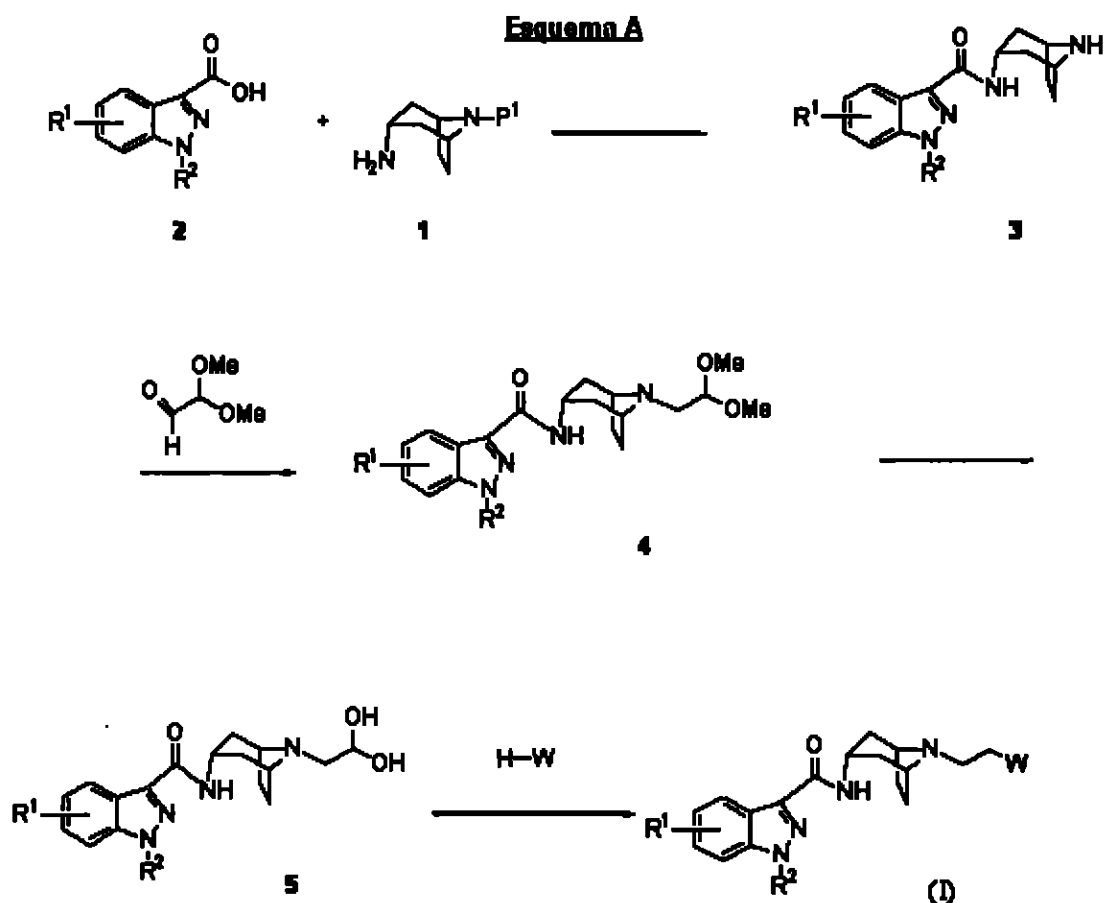
Procedimientos Sintéticos Generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y

procedimientos generales. Aunque un aspecto particular de la presente invención se ilustra en los esquemas siguientes, los expertos en la técnica reconocerán que todos los aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos aquí o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se entenderá 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 o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será obvio para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales 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 protección y desprotección, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y remoción, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas allí.

En un método de síntesis, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se ilustra en el Esquema A. (Los sustituyentes y variables mostradas en los siguientes esquemas tienen las definiciones proveídas antes a menos que se indique de otra forma).



en donde P¹ representa un grupo protector de amino tal como *ter*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz).

Como se muestra en el Esquema A, el aminoazabicyclooctano protegido, o comúnmente, aminotropano **1** reacciona primero con el ácido 1*H*-indazol carboxílico sustituido **2**. Típicamente, esta reacción se conduce convirtiendo primero **2** a un cloruro ácido contactando **2** con al menos un equivalente, típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente de activación, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un diluyente aromático, tal como tolueno, benceno, xileno, o similares. La reacción se conduce típicamente a una temperatura que varía de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C por aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

La solución de cloruro ácido es típicamente agregado a una mezcla bifásica de aproximadamente 1 equivalent del aminotropano **1** para formar un intermediario protegido, que es extraído mediante procedimientos estándar. La mezcla bifásica de **1** se prepara generalmente disolviendo **1** en

un diluyente aromático, tal como se usó anteriormente, y agregando una solución acuosa que contiene un exceso de base, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo aproximadamente 2 a 5 equivalentes de base.

Alternativamente, el acoplamiento de amida del intermediario 1 con el ácido carboxílico 2 se puede realizar convirtiendo 2 a un éster activado, tal como un éster de *N*-hidroxi succinimida (NHS) o un éster de *p*-nitrofenilo, o un imidazol ácido, que luego reacciona con aminotropano 1. En aún otra alternativa, el ácido carboxílico 2 reacciona con el intermediario 1 en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,3 diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidin-fosfonio (PyBop), opcionalmente combinado con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt).

El grupo protector P¹ es removido mediante procedimientos estándar para dar un intermediario de fórmula 3. Por ejemplo, el grupo protector Boc, es típicamente removido mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético. El grupo protector Cbz, por ejemplo, es removido convenientemente por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal adecuado tal como paladio sobre carbono.

El intermediario 3 es entonces reductivamente *N*-alquilado mediante la reacción con dimetoxiacetaldehído para dar un intermediario de fórmula 4. Esta reacción se conduce típicamente contactando 3 con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de dimetoxiacetaldehído en un diluyente inerte en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Diluyentes inertes adecuados incluyen diclorometano, triclorometano, 1,1,2,2-tetracloroetano, y similares. Agentes reductores típicos incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, y cianoborohidruro de sodio. El producto 4 es aislado mediante procedimientos estándar.

72
135

Luego el intermediario de dimetoxietilo 4 es hidrolizado en una solución acuosa de un ácido fuerte, por ejemplo HCl 3N o 6N, para dar el intermediario dihidroxietilo 5. Se entenderá que aunque el intermediario 5 se muestra en el Esquema A en la forma de un hidrato de aldehído, el intermediario 5 puede describirse equivalentemente en la forma de un aldehído. La reacción se conduce típicamente a una temperatura en el rango de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C por aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El producto 5 puede ser aislado en forma de sal, por ejemplo como la sal de HCl, o como las especies neutras después de extracción alcalina. Alternativamente, el intermediario crudo 5 se puede usar en el paso final sin manipulación adicional.

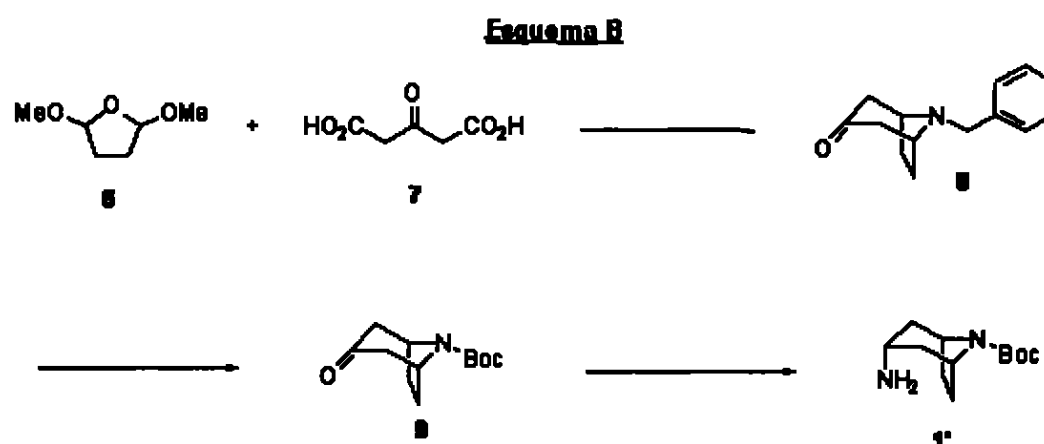
Finalmente el intermediario 5 se acopla reductivamente con la amina primaria o secundaria de la fórmula H—W, para dar el producto de fórmula (I). Típicamente, se prepara una solución de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes, por ejemplo aproximadamente 2 equivalentes, de la amina y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o similares, en un diluyente inerte tal como diclorometano. El intermediario 5 se agrega a la mezcla de amina. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El producto crudo de fórmula (I) se extrae mediante procedimientos convencionales. El producto puede ser purificado en forma de sal mediante cristalización desde un diluyente inerte, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, metanol, acetonitrilo, dicloroetano, o mezclas de los mismos.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar *N*-alquilando un compuesto de fórmula (I) en el cual R² es hidrógeno, que se puede preparar de acuerdo con el Esquema A. La reacción de *N*-alquilación se conduce típicamente contactando un compuesto de fórmula (I) en la cual R² es hidrógeno con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de un compuesto de la fórmula L-R² en la cual L es un grupo saliente tal como yodo o bromo. Esta reacción se conduce típicamente en un solvente aprótico polar tal como dimetilformamida en la presencia de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 equivalentes de base fuerte,

738

tal como *ter*-butóxido de potasio. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 y aproximadamente 100 °C por aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

El aminotropano protegido 1 empleado en las reacciones descritas en esta solicitud se prepara a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, cuando el grupo protector P¹ es Boc, el *endo* aminotropano protegido 1' se prepara mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema B.



Como se describe en detalle en el Ejemplo 1a siguiente, para preparar el intermediario protegido 1', primero el 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano **6** es contactado con entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes, preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes de bencil amina y un ligero exceso, por ejemplo aproximadamente 1.1 equivalentes, de ácido 1,3-acetonadicarboxílico **7** en una solución acuosa en presencia de un agente de amortiguación tal como hidrógeno fosfato de sodio. La mezcla de reacción es calentada hasta entre aproximadamente 60 y aproximadamente 100 °C para asegurar la descarboxilación de cualquier intermediario carboxilado en el producto, 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona **8**, comúnmente *N*-benciltropanona.

El intermediario **8** típicamente reacciona con un ligero exceso de di-*ter*-butil dicarbonato (comúnmente (Boc)₂O), por ejemplo, aproximadamente 1.1 equivalentes, bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un

catalizador de metal de transición para dar el intermediario Boc protegido 9, *ter*-butil éster del ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxílico. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas. Finalmente, el intermediario 9 es contactado con un gran exceso, por ejemplo al menos aproximadamente 25 equivalentes, de formiato de amonio en un diluyente inerte, tal como metanol, en presencia de un catalizador de metal de transición para dar el producto 1' en la configuración *endo* con alta stereoespecificidad, por ejemplo relación *endo* a *exo* >99. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Es ventajoso adicionar el reactivo de formiato de amonio en porciones. Por ejemplo, el intermediario 9 es contactado con una porción inicial de formiato de amonio de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 equivalentes. Después de un intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas, se agrega una porción adicional de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes de formiato de amonio. La adición posterior puede ser repetida después de un intervalo similar. El producto 1' puede ser purificado mediante procedimientos convencionales, tales como extracción alcalina.

El ácido 1*H*-indazol carboxílico 2 se prepara fácilmente mediante procedimientos conocidos en la técnica, y descritos, por ejemplo, en la literatura en Harada *et al. Chem. and Pharm Bull.* 1995, 43, 1912-30 y en los ejemplos siguientes.

Las aminas H-W están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante procedimientos estándar a partir de materiales de partida comunes.

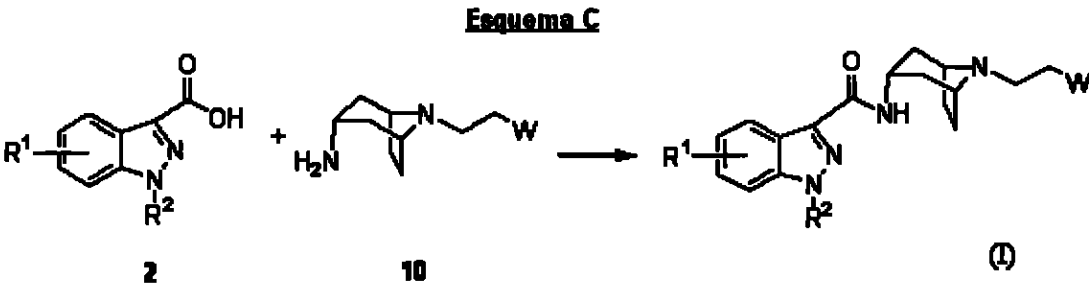
Detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermediarios a esta, se describen en los siguientes ejemplos.

En consecuencia, en un aspecto de método, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o

estereoisómero o derivado protegido del mismo, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula 5 con una amina de formula $H-W$ para dar un compuesto de formula (I), o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo.

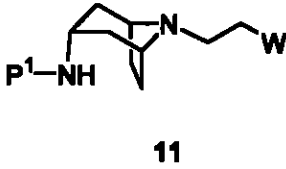
La invención provee un compuesto de formula 5, o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo, en donde R^1 y R^2 se definen como en la formula (I).

En un método de síntesis alternative, los compuestos de formula (I) se preparan acoplado el ácido 1*H*-indazole carboxílico sustituido 2 con un intermediario de formula 10 como se ilustra en el Esquema C.



El Esquema de reacción C se conduce típicamente bajo las condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente para la reacción del ácido carboxílico 2 con el intermediario 1.

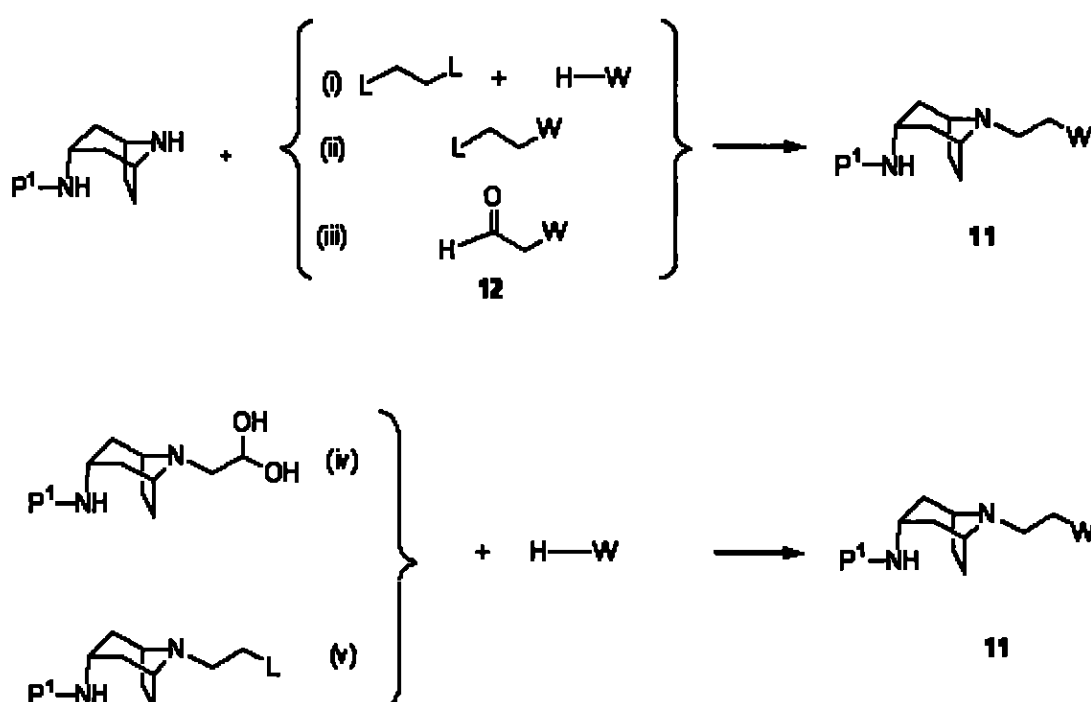
Los intermediarios de formula 10 se pueden preparar mediante la desprotección de un intermediario de formula 11



en donde P^1 representa un grupo protector de amino.

Los intermediarios de formula 11 se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando procedimientos análogos a la alquilación, aminación reductiva, y otras reacciones descritas anteriormente y/o usando reacciones alternativas bien conocidas por los expertos en la técnica. Las rutas de proceso ejemplares (i) a (v) para la preparación del intermediario 11 se ilustran en el Esquema D:

Esquema D



en donde L denota un grupo saliente tal como bromo o yodo.

En ya otro método de síntesis alternative, los compuestos de formula (i) se preparan mediante acoplamiento de un intermediario de formula 3, descrito en el Esquema A, con un intermediario de formula 12. Se entenderá que aunque el intermediario 12 se muestra en el Esquema D en la forma de un aldehído, el intermediario 12 puede ser descrito equivalentemente en la forma de un hidrato de aldehído.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de indazol-carboxamida de la invención se administran típicamente a un paciente en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier ruta aceptable de administración incluyendo, pero sin limitarse a, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composición, la invención se dirige 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 del mismo. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Típicamente, tales composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 95% en peso del agente activo; incluyendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso; tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 60% en peso del agente activo.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se usa para tratar un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. En este aspecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración es bien conocida 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 se describen en *Remington: The*

Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariload (2000); y H.C. Ansel et al., **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariload (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden server como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tal como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tal como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetate de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, 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, tales como etil oleato y etil laurato; (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) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan típicamente por mezclado o combinado total o íntimo de un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si se desea o necesita, la mezcla resultante combinada uniformemente puede entonces ser formada o cargada en tabletas, cápsulas, píldoras similares usando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente empazadas en una forma de dosis unitaria. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar un paciente, i.e., cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades

adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosis unitarias pueden ser capsular, tabletas, píldoras, y similares.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en la 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 líquida aceite-en-agua o agua-en-aceite; o como un elixir o jarabe; y similares; cada uno contiene 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 la invención comprenderán típicamente un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Opcionalmente o alternativamente, tales formas de dosis sólida pueden comprender también: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, y/o ácido salicílico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tal como glicerol; (4) agentes desintegrantes, 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, tal como parafina; (6) acelerantes de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o glicerol monoestearato; (8) absorbentes, tales como caolín y/o bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes amortiguadores.

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes recubrientes, endulzantes, saborizantes y agentes de perfume, preservativos y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Ejemplos de antioxidantes

farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cistina, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, bisulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico acid, ácido etilendiamin tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de recubrimiento para tabletas, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellas usadas para recubrimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico éster de ácido metacrílico, trimetilato acetato de celulosa (CAT), carboximetilo etil celulosa (CMEC), acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), y similares.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden formular para proveer liberación lenta o controlada del ingrediente activo usando, a manera de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones diferentes; 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 liberan el ingrediente activo solamente, o preferencialmente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Ejemplos de composiciones incorporadas 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.

Las 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 comprenden típicamente el ingrediente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato

de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, aceites (esp., aceite de semilla de algodón, aceites de cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilen glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención están formuladas para administración mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración mediante inhalación serán típicamente en la forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones son generalmente administradas usando dispositivos de entrega bien conocidos, tales como un inhalador dosificado, un inhalador en polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de entrega similar.

Cuando se administran mediante inhalación usando un contenedor presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente comprenderán el ingrediente activo y un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, 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 la 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 la invención también pueden ser administrados transdérmicamente usando sistemas de entrega transdérmicos conocidos y excipientes. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser mezclado con mejoradores de impregnación, tales como propilen glicol, monolaureato de polietilen glicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporados en un parche o sistema de entrega similar. Se pueden usar excipientes adicionales incluyendo agentes gelantes, emulsificantes y amortiguadores, en tales composiciones transdérmicas, si se desea.

Las siguientes formulaciones ilustran las composiciones representativas de la presente invención:

Formulación Ejemplo A

Cápsulas de gelatina dura para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	50 mg
Lactosa (secado por aspersión)	200 mg
Estearato de magnesio	10 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan totalmente y luego se cargan en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

Formulación Ejemplo B

Las cápsulas de gelatina dura 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 se mezclan totalmente y luego se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se carga en una cápsula de gelatina blanda (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	10 mg
Monooleato de Polioxietilen sorbitan	50 mg
Polvo de almidón	250 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes se mezclan totalmente y luego se cargan en una cápsula de gelatina dura (310 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	5 mg
Almidón	50 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, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se mezclan totalmente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, y esta mezcla es entonces pasadas 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) son entonces cargados a los gránulos. Después del mezclado, la mezcla es comprimida en una maquina 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	25 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 (440 mg de composición por tableta).

Formulación Ejemplo F

Las tabletas de muesca sencilla para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	15 mg
Almidón de malz	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 muesca sencilla (215 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	0.1 g
Ácido 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 (70% solution)	12.85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Saborizante	0.035 mL
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 mL

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados para formar una suspensión que contiene 10 mg del 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 combinada es entonces 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 de dosis dosificado 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 dispersando 10 g del compuesto activo como partículas micronizadas con tamaño medio de menos de 10 μ m en una solución formada a partir de 0.2 g de lecitina disueltas en 200 mL de agua desmineralizada. La suspensión es secada por aspersión y el material resultante es micronizado hasta partículas que tienen un diámetro medio de menos de 1.5 μ m. Las partículas son cargadas en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

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)	40 mL
HCl (0.5 N) o NaOH (0.5 N)	c.s. hasta pH 4
Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 mL

Procedimiento Representativo: Los ingredientes anteriores son mezclados y el pH es ajustados hasta 4 ± 0.5 usando HCl 0.5 N o NaOH 0.5 N.

21
150

Formulación Ejemplo K

Las cápsulas para administración oral se preparan de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	4.05 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	259.2 mg
Estearato de magnesio	0.75 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes se mezclan totalmente y luego cargadas en una cápsula de gelatina (Tamaño #1, Blanco, Opaco) (264 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	8.2 mg
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 103)	139.05 mg
Estearato de Magnesio	0.75 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes se mezclan totalmente y luego son cargados en una cápsula de gelatina (Tamaño #1, Blanco, Opaco) (148 mg de composición por cápsula).

Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (i.e. base libre, sal farmacéutica, o solvato) que es adecuada para el modo de administración particular, se puede usar en las composiciones farmacéuticas discutidas anteriormente.

1537

Utilidad

Los compuestos de indazole-carboxamida de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄ y por lo tanto se espera que sean útiles para el tratamiento de condiciones médicas mediadas por los receptores 5-HT₄ o asociadas con la actividad del receptor 5-HT₄, i.e., condiciones médicas que son mejoradas mediante el tratamiento con un agonista del receptor 5-HT₄. Tales condiciones médicas incluyen, pero no se limitan a, síndrome de intestino irritable (IBS), constipación crónica, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo esofágico (GERD), gastroparesis, gastropatía diabética e idiopática, íleo pos-operatorio, pseudo-obstrucción intestinal, y tránsito retrasado inducido por fármaco. Adicionalmente, se ha sugerido que algunos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄ se pueden usar en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central incluyendo trastornos cognitivos, trastornos de comportamiento, trastornos del ánimo, y trastornos de control de la función autónoma.

En particular, los compuestos de la invención aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) y entonces, se espera que sean útiles para el tratamiento de trastornos del tracto GI producidos por motilidad reducida en mamíferos, incluyendo humanos. Tales trastornos de motilidad del GI incluyen, a manera de ilustración, constipación crónica, síndrome de intestino irritable con constipación predominante (C-IBS), gastroparesis diabética e idiopática, y dispepsia funcional.

En un aspecto, por lo tanto, la invención provee un método para aumentar la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

Cuando se usan para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otras condiciones mediadas por los receptores 5-HT₄, los compuestos de la invención serán típicamente administrados oralmente en una sola dosis diaria o en dosis múltiples por día, aunque se pueden usar otras formas de administración. La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada por día será típicamente determinada por un

ASA

médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Se espera que las dosis adecuadas para el tratamiento de trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por los receptores 5-HT₄ varíen desde aproximadamente 0.0007 a aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, incluyendo de aproximadamente 0.0007 a aproximadamente 1 mg/kg/día. Para un humano de 70 kg promedio, esto sumaría de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 70 mg por día del agente activo.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan para tratar constipación crónica. Cuando se usan para tratar constipación crónica, los compuestos de la invención se administrarán típicamente oralmente en una sola dosis diaria o en dosis múltiples por día. Se espera que la dosis para tratar la constipación crónica varíe de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 70 mg por día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan para tratar el síndrome de intestino irritable. Cuando se usan para tratar el síndrome de intestino irritable con constipación predominante, los compuestos de la invención serán típicamente administrados oralmente en una sola dosis diaria o en dosis múltiples por día. Se espera que la dosis para tratar el síndrome de intestino irritable con constipación predominante varíe de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 70 mg pr día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan para tratar la gastroparesis diabética. Cuando se usan para tratar la gastroparesis diabética, los compuestos de la invención serán típicamente administrados oralmente en una sola dosis diaria o en dosis múltiple por día. Se espera que la dosis para tratar la gastroparesis diabética varíe de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 70 mg por día.

En ya otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan para tratar la dispepsia funcional. Cuando se usan para tratar la

dispepsia funcional, los compuestos de la invención serán típicamente administrados oralmente en una sola dosis diaria o en dosis múltiples por día. Se espera que la dosis para tratar la dispepsia funcional varíe de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 70 mg por día.

La invención también provee un método para el tratamiento de un mamífero que tiene una enfermedad o condición asociada con la actividad del receptor 5-HT₄, el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄. La invención provee además, por lo tanto, un método para agonizar un receptor 5-HT₄ en un mamífero, el método comprende administrar un compuesto de la invención al mamífero. Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles también como herramientas para investigación o estudio de sistemas o muestras biológicas que tienen receptores 5-HT₄, o para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄. Más aún, como los compuestos de la invención muestran selectividad de enlace para los receptores 5-HT₄ comparados con el enlace a los receptores de otros subtipos 5-HT, particularmente receptores 5-HT₃, tales compuestos son particularmente útiles para estudiar los efectos del agonismo selectivo de receptores 5-HT₄ en un sistema o muestra biológica. Se puede emplear cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tiene receptores 5-HT₄ en tales estudios, que puede ser conducido *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 este aspecto de la invención, un sistema o muestra biológica que comprende un receptor 5-HT₄ es contactada con una cantidad agonizante del receptor 5-HT₄ de un compuesto de la invención. Los efectos de agonizar el receptor 5-HT₄ son luego determinados usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de enlace de radioligando y

AT

154

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 adeniloil ciclase (que sintetiza cAMP), cambios mediados por ligando en la incorporación de análogos de guanosin trifosfato (GTP), tales como [³⁵S]GTPγS (guanosin 5'-O-(γ-tio)trifosfato) o GTP-Eu, en membranas aisladas mediante el intercambio catalizado por receptor de análogos de GTP para análogos GDP, cambios mediados por ligando en los iones de calcio intracelular libres (medidos, por ejemplo, con un lector de placa de imagen enlazado a fluorescencia o FLIPR® de Molecular Devices, Inc.), y medida de la activación de la proteína quinasa de mitógeno (MAPK). Un compuesto de la invención puede agonizar o aumentar la activación de los receptores 5-HT₄ en cualquiera de los ensayos funcionales listados anteriormente, o ensayos de naturaleza similar. Una cantidad agonizante del receptor 5-HT₄ de un compuesto de la invención variará típicamente de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 500 nanomolar.

Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄. En esta realización, el enlace al receptor 5-HT₄ o datos funcionales para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba es comparado con el enlace al receptor 5-HT₄ o datos funcionales para un compuesto de la invención para identificar compuestos de prueba que tienen enlace o actividad funcional superior, si los hay. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, la generación y comparación de datos (usando los ensayos apropiados) y 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 la invención son agonistas potentes del receptor 5-HT₄ y muestran selectividad sustancial para el subtipo receptor 5-HT₄ sobre el subtipo receptor 5-HT₃ en los ensayos de enlace de radioligando. Además, los compuestos de la invención han demostrado propiedades farmacocinéticas superiores en un modelo de rata. Se espera entonces que los compuestos de la invención están altamente biodisponibles a la administración oral. Adicionalmente, estos compuestos no han mostrado inhibición a la corriente de iones

AT

potasion en un modelo de pinza de voltaje *in vitro* usando células enteras aisladas que expresan el canal de potasio cardíaco hERG. El ensayo de pinza de voltaje es un método pre-clínico aceptado para evaluar el potencial de agentes farmacéuticos para cambiar el patrón de repolarización cardíaca, específicamente para producir, la llamada prolongación QT, que ha sido asociada con arritmia cardíaca. (Cavero *et al.*, *Opinion on Pharmacotherapy*, 2000, 1, 947-73, Fermini *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2, 439-447) En consecuencia, se espera que las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención estén libres de efectos secundarios cardíacos.

Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la invención, se puede demostrar usando diferentes ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ensayos representativos se describen en más detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Se ofrecen los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos para ilustrar la invención, y no deben interpretarse de ninguna forma como limitantes del alcance de la 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 sus significados aceptados generalmente.

Boc	=	<i>ter</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	=	di- <i>ter</i> -butil dicarbonato
DCM	=	diclorometano
DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	=	dimetil sulfóxido
EtOAc	=	acetato de etilo
mCPBA	=	ácido <i>m</i> -clorobenzóico
MeCN	=	acetonitrilo
MTBE	=	<i>tert</i> -butil metil éter
PyBop	=	benzotriazol-1-iloxitripirrolidino- fosfonio hexafluorofosfato
R _f	=	factor de retención

RT	=	temperatura ambiente
TFA	=	ácido trifluoroacético
THF	=	tetrahidrofurano

Los reactivos (incluyendo aminas secundarias) y solventes se compraron de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se corrieron bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se note de otra forma. El progreso de las mezclas de reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía analítica líquida de alto desempeño (anal. HPLC), y espectrometría de masa, cuyos detalles se dan más adelante y separadamente en los ejemplos de reacciones específicos. Las mezclas de reacción se trabajaron como se describe específicamente en cada reacción; comúnmente fueron purificadas mediante extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de la temperatura-, y del solvente, y precipitación. Adicionalmente, las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente mediante HPLC preparativa: un protocolo general se describe más adelante. La caracterización de los productos de reacción se realizó rutinariamente mediante espectrometría de masas y RMN ^1H . Para la medida de RMN, las muestras se disolvieron en un solvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 , o $\text{DMSO}-d_6$), y los espectros de RMN ^1H fueron adquiridos con un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) bajo condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masas de los compuestos se realizó mediante el método de ionización de electorrociado (ESMS) con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1100 LC/MSD.

Protocolo General para HPLC analítica

Los compuestos crudos se disolvieron en 50% de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (con 0.1% de TFA) a concentración de 0.5-1.0 mg/mL, y analizados usando las siguientes condiciones:

Columna: Zorbax Bonus-RP (3.5 μm de tamaño de partícula, 2.1 x 50 mm)

Velocidad de Flujo: 0.5 mL/min

Longitud de onda de detección: 214, 254, y 280 nm.

Protocolo general para purificación de HPLC preparativa

Los compuestos crudos se disolvieron en 50% de ácido acético en agua a concentración de 50-100 mg/mL, se filtraron, y fraccionaron usando el siguiente procedimiento:

Columna: YMC Pack-Pro C18 (50a x 20 mm; ID = 5 μ m)

Velocidad de flujo: 40 mL/min

Fases móviles: A = 90% de MeCN/10% de H₂O/0.1% de TFA

B = 98% de H₂O/2% de MeCN/0.1% de TFA

Gradiente: 10% de A/90% de B a 50% de A/50% de B durante 30 min (lineal)

Longitud de onda de detección: 214 nm.

Preparación de aminas secundarias

Tiomorfolin-1,1-dióxido se preparó a partir de tiomorfilona mediante la protección de la amina secundaria a *N*-Boc tiomorfolina ((Boc)₂O, MeOH), oxidación a sulfona (*m*CPBA, CH₂Cl₂, 0°C), y desprotección del grupo *N*-Boc para dar la amina libre (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₄H₉NO₂S, 136.04; encontrado, 135.9.

Los derivados de *N*-sulfonilo de piperazina se prepararon a partir de *N*-Boc piperazina mediante la reacción con el cloruro de sulfonilo respectivo (iPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C), y la desprotección del grupo *N*-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). 1-metanisulfonil-piperazina: RMN ¹H (CDCl₃; neutra): δ (ppm) 3.1 (t, 4H), 2.9 (t, 4H), 2.7 (s, 3H). 1-(Metilsulfonil)metanosulfonil-piperazina: RMN ¹H (CD₃OD): δ (ppm) 2.90 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.61 (s, 2H).

Las formas racémicas o de isómero quiral simple de 3-acetioaminopirrolidina se prepararon mediante el tratamiento de *N*¹-Boc-3-aminopirrolidina (racemato, 3R, o 3S) con cloruro de acetilo (iPr₂NEt, CH₂Cl₂,

0°C), y desprotección del grupo *N*-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). 3-(Acetamido)pirrolidina: RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ (ppm) 4.2 (quin, 1H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (br s, 4H).

La 3-((*R*)-2-hidroxipropionamido)pirrolidina se preparó después de la amidación de *N*¹-Boc-3-aminopirrolidina (ácido L-láctico, PyBOP, DMF, RT), y desprotección del grupo *N*-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₇H₁₄N₂O₂, 159.11; encontrado, 159.0. RMN ¹H-NMR (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 4.4 (quin, 1H), 4.1 (q, 1H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.3 (d, 3H).

Los derivados de *N*³-alcanosulfonilo de (3*R*)-aminopirrolidina se obtuvieron mediante el tratamiento de *N*¹-Boc-(3*R*)-aminopirrolidina con cloruro de propionilsulfonilo o cloruro de ciclohexilmetilsulfonilo (i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C), y desprotección del grupo *N*-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂).

La 3-(*N*-acetil-*N*-metilamido)piperidina se preparó a partir de *t*-butil éster del ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico *N*³-Cbz protegido (De Costa, B., *et al. J. Med. Chem.* 1992, 35, 4334-43) después de cuatro pasos sintéticos: i) MeI, n-BuLi, THF, -78°C a ta; ii) H₂ (1 atm), 10% de Pd/C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₈H₁₆N₂O: 157.13; encontrado, 157.2. RMN ¹H (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 4.6 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H).

La 3-(*N*-acetil-amido)piperidina se preparó a partir del *ter*-butil éster del ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico después de la *N*-acetilación y desprotección del grupo *N*-Boc: i) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; ii) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. RMN ¹H (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 3.9 (m, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (dt, 1H), 2.75 (dt, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.8-1.4 (m, 2H).

Los derivados de *N*³-alcanosulfonilo de 3-aminopiperidina se sintetizaron mediante la reacción de las formas quirales o racémicas del *ter*-butil éster del ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico con el cloruro de alcanosulfonilo respectivo (i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂) y desprotección del grupo *N*-

Boc ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2). (3S)-3-(etanosulfonilamido)piperidina: RMN ^1H (CD_3OD): δ (ppm) 1.29 (t, 3H, $J_1 = 7.4$ Hz), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.05 (q, 2H, $J_1 = 7.4$ Hz), 3.27 (m, 2H), 3.40 (d de d(br), 1H), 3.52 (m, 1H). 3S-metilsulfonilmetanosulfonilamido-piperidina: RMN ^1H (CD_3OD): δ (ppm) 2.13-2.30 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.30 (br d, 1H), 3.74 (m, 1H).

La 3-(metilamino)-1-acetilpirrolidina se preparó a partir de 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina (TCl America) después de cuatro pasos: i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH, ta; ii) H_2 (1 atm), 10% de Pd/C, EtOH; iii) AcCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 . (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 143.12; encontrado, 143.0.

La 3-(metilamino)-1-(metanosulfonil)pirrolidina se preparó a partir de 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina después de cuatro pasos: i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH, ta; ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH; iii) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 . (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 179.08; encontrado, 179.2. La 3R-metilamino-1-(metanosulfonil)pirrolidina se preparó de una manera similar a partir de (3R)-(metilamino)-1-bencilpirrolidina.

Los derivados de tetrahidro-3-tiofenamina-1,1-dióxido se prepararon siguiendo el protocolo de Loev, B. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4394-9 mediante la reacción de 3-sulfoleno con una amina primaria adecuada en metanol (cat. KOH, ta). El N-metil-3-tetrahidrotiofenamina-1,1-dióxido (sal de TFA): RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.4 (br s, 2H), 4.0-3.8 (quin, 1H), 3.6-3.5 (dd, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.1 (m, 1H). N-2-(1-hidroxi)etil-3-tetrahidrotiofenamina-1,1-dióxido: (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: 180.07; encontrado, 180.2.

El N-metil-tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido se preparó a partir de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona: i) MeNH_2 , NaBH_4 ; ii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH; iii) $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 . (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ 164.07; encontrado, 164.9. RMN ^1H (CD_3OD ; Sal de TFA): δ (ppm) 3.4-3.1 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (br d, 2H), 2.1 (br m, 2H).

AT
160

La 1-acetil-3-(metilamino)piperidina se preparó a partir de 3-metilamino-piperidina N^3 -Cbz protegida: i) AcCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH. RMN ^1H (CD_3OD): δ (ppm) 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.8-1.6 (m, 4H).

La 1-(metanosulfonil)-3-(metilamino)piperidina se preparó a partir de 3-metilamino-piperidina N^3 -Cbz protegida: i) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 193.10; encontrado, 193.0. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; Sal de TFA): δ (ppm) 3.4 (dd, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 2H).

Ejemplo 1: Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

a. Preparación de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (30 mL) a una solución heterogénea de 2,5-dimetoxi tetrahydrofurano (82.2 g, 0.622 mol) en agua (170 mL) con agitación. En un frasco separado entriado hasta 0°C (baño de hielo), se agregó ácido clorhídrico concentrado (92 mL) lentamente a una solución de bencil amina (100 g, 0.933 mol) en agua (350 mL). La solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano se agitó por aproximadamente 20 min, se diluyó con agua (250 mL), y luego se agregó la solución del bencil amina, seguida por la adición de una solución de ácido 1,3-acetonadicarboxílico (100 g, 0.684 mol) en agua (400 mL) y luego la adición de hidrógeno fosfato de sodio (44 g, 0.31 mol) en agua (200 mL). El pH se ajustó desde pH 1 a pH ~ 4.5 usando NaOH al 40%. La solución resultante turbia y amarilla pálida se agitó durante la noche. La solución fue entonces acidificada hasta pH 3 desde pH 7.5 usando ácido clorhídrico al 50%, se calentó hasta 85°C y se agitó por 2 horas. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente, basificada hasta pH 12 usando NaOH al 40%, y se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4), filtradas y concentradas bajo presión reducida

AT

para producir el intermediario del título crudo como un aceite café viscoso (52 g).

A una solución del intermediario crudo en metanol (1000 mL) se le agregó di-*ter*-butil dicarbonato (74.6 g, 0.342 mol) a 0 °C. La solución se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El metanol fue removido bajo presión reducida y el aceite resultante se disolvió en diclorometano (1000 mL). El intermediario se extrajo en H₃PO₄ 1M (1000 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 250 mL). La capa acuosa fue basificada hasta pH 12 usando NaOH acuoso, y se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas bajo presión reducida para producir el intermediario del título como un aceite viscoso café claro (54 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7.5-7.2 (m, 5H, C₆H₅), 3.7 (s, 2H, CH₂Ph), 3.45 (ancho s, 2H, CH-NBn), 2.7-2.6 (dd, 2H, CH₂CO), 2.2-2.1 (dd, 2H, CH₂CO), 2.1-2.0 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.6 (m, 2H, CH₂CH₂). (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₁₇NO 216.14; encontrado, 216.0.

b. Preparación de *ter*-butil éster del ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

A una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (75 g, 0.348 mol) en EtOAc (300 mL) se le agregó una solución de di-*ter*-butil dicarbonato (83.6 g, 0.383 mol, 1.1 eq) en EtOAc (300 mL). La solución resultante y enjuague (100 mL EtOAc) se agregó a un recipiente de hidrogenación Parr de 1L que contiene 23 g de hidróxido de paladio (20 %p de Pd, base seca, sobre carbono, ~50% húmedo con agua; e.g. catalizador de Pearlman) bajo una corriente de nitrógeno. El recipiente de reacción fue desgasificado (alternando vacío y N₂ cinco veces) y presurizado hasta 60 psi (413,68 Pa) de gas H₂. La solución de reacción se agitó por dos días y se recargó con H₂ según era necesario para mantener la presión de H₂ a 60 psi (413,68 Pa) hasta que la reacción estaba completa monitoreada mediante cromatografía de capa delgada de sílice. La solución negra fue entonces filtrada a través de un tapón de Celite® y se concentró bajo presión reducida para dar el intermediario del título cuantitativamente como un aceite viscoso amarillo a

AA

nararanja (51 g). Este se usó en el siguiente paso sin tratamiento adicional. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4.5 (ancho, 2H, CH-NBoc), 2.7 (ancho, 2H, CH_2CO), 2.4-2.3 (dd, 2H, CH_2CH_2), 2.1 (ancho m, 2H, CH_2CO), 1.7-1.6 (dd, 2H, CH_2CH_2), 1.5 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COCON}$)).

c. Preparación de *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A una solución del producto del paso anterior (75.4 g, 0.335 mol) en metanol (1 L) se le agregó formiato de amonio (422.5 g, 6.7 mol), agua (115 mL) y 65 g de paladio sobre carbón activado (10% en base seca, ~50% húmedo con agua; Degussa tipo E101NE/W) bajo una corriente de N_2 mientras se agitaba con un agitador magnético. Después de 24 y 48 horas, cada vez se agregaron porciones adicionales de formiato de amonio (132g, 2.1 mol). Una vez cesó la progresión de la reacción, monitoreada por HPLC anal., se agregó Celite® (>500g) y la suspensión espesa resultante fue filtrada y luego el sólido recolectado fue enjuagado con metanol (~500 mL). Los filtrados fueron combinados y concentrados bajo presión reducida hasta que todo el metanol había sido removido. La solución bifásica turbia resultante fue entonces diluida con ácido fosfórico 1M hasta un volumen final de ~1.5 a 2.0 L a pH 2, y se lavó con diclorometano (3 x 700 mL). La capa acuosa fue basificada hasta 12 usando NaOH ac. al 40%, y se extrajo con diclorometano (3 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas mediante evaporación rotatoria, luego alto vacío dejando 52 g (70%) del intermediario del título, comúnmente *N*-Boc-*endo*-3-aminotropano, como un sólido blanco a amarillo. La relación de isómero de amina *endo* a *exo* del producto fue >99 basada en el análisis de RMN ^1H (>96% de pureza por HPLC analítica). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 4.2-4.0 (broad d, 2H, CHNBoc), 3.25 (t, 1H, CHNH $_2$), 2.1-2.05 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.4 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{OCON}$), 1.2-1.1 (ancho, 2H). (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 227.18; encontrado, 227.2. HPLC analítica (método isocrático; 2:98 (A:B) a 90:10 (A:B) durante 5 min): tiempo de retención = 2.14 min.

d. Preparación de ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Al ácido indazol-3-carboxílico (40 g, 247 mmol) suspendido en metanol (700 mL) se le agregó H_2SO_4 concentrado (10 mL) lentamente mientras que se agitaba la mezcla. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo a 80 °C por 24 h. La mezcla fue enfriada, filtrada, y concentrada bajo presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido fue suspendido en agua (700 mL), molido a polvo fino, recolectado mediante filtración, y enjuagado con agua (~400 mL). El producto fue suspendido en tolueno, y se evaporó hasta sequedad dryness bajo presión reducida, produciendo metil éster del ácido indazol-3-carboxílico como un sólido amarillo pálido (45 g, >95% puro). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 177.07; encontrado, 177.0. ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 8.0 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, t), 7.2 (1H, t), 3.9 (3H, s).

A una solución de metil éster del ácido indazol-3-carboxílico (40.7 g, 231 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (700 mL) enfriado en un baño de hielo, se le agregó lentamente *ter*-butoxido de potasio sólido (28.3 g, 252 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hr antes de la adición de 2-yododopropano (34.4 mL, 367 mmol). La mezcla final se agitó por 12 h a temperatura ambiente, y se sometió a reflujo por 12 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada, y el sólido recolectado fue enjuagado con tetrahidrofurano (100 mL). Los filtrados fueron combinados, y concentrados hasta sequedad bajo presión reducida, produciendo el metil éster del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico crudo (49.7 g) como un aceite amarillo pálido. El material crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice aluyendo con hexano/acetato de etilo (9/1 a 3/1) para producir metil éster del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (43 g, 197 mmol, >99% puro). RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 8.1-8.0 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.4 (1H, t), 7.2 (1H, t), 5.0 (1H, quin), 3.9 (s, 3H), 1.5 (6H, d).

A una solución del metil éster disuelto en tetrahidrofurano (400 mL) se le agregó NaOH 1M (400 mL). La mezcla se agitó por 24 h a temperatura ambiente. La reacción fue terminada lavando con acetato de etilo (2 x 400 mL), guardando la capa acuosa. La capa acuosa fue acidificada lentamente agregando HCl con. (~40 mL) en un baño de hielo, que condujo a la separación de un producto oleoso amarillo pálido. El producto se extrajo con acetato de etilo (1000 mL), y la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 y evaporada bajo presión reducida para producir el intermediario del título como un sólido amarillo pálido a blanco (34 g,

>98% puro), que fue purificado adicionalmente mediante cristalización desde acetato de etilo para dar el intermediario del título como agujas incoloras. (m/z): $[M+Na]^+$ calc. para $C_{11}H_{12}N_2O_2$ 226.07; encontrado, 226.6. RMN 1H (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 8.1-8.0 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.4 (1H, t), 7.2 (1H, t), 5.0 (1H, quin), 1.5 (6H, d).

e. Preparación de *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-[1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

Una suspensión de ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (56.35 g; 0.276 mol) en tolueno (500 mL) se agitó y calentó por 5 min antes de la adición de cloruro de tionilo (30.2 mL; 0.414 mol). Después de calentamiento a 100 °C por 15 min, la mezcla se volvió una solución homogénea, que continuó agitándose a la misma temperatura por un adicional de 90 min. En un frasco de reacción separado, el *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxílico, preparado en el paso c, (62.43 g; 0.276 mol) se disolvió en 250 mL de tolueno y seguido por la adición de NaOH (66.3 g) disuelto en 250 mL de agua. Esta mezcla bifásica fue enfriada en un baño de hielo. La solución del cloruro ácido de indazol preparada anteriormente fue enfriada hasta temperatura ambiente, y se agregó durante 15 min a la solución bifásica, que se agitó vigorosamente en un baño de hielo. Después de agitación por 1.5 h, la mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación. Primero, la capa acuosa fue separada de la capa de tolueno (guardada), y extraída con EtOAc (2 x 500 mL). La capa de tolueno fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en el extracto orgánico (1 L; EtOAc). La solución se lavó con H_3PO_4 1M (400 mL), $NaHCO_3$ sat. (400 mL), y luego con solución de salmuera (400 mL). Después del secado sobre $MgSO_4$, la solución orgánica fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida, produciendo 119.2 g del intermediario del título. RMN 1H ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 1.51 (d, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.97 (bs, 4H), 2.09 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 5.10 (sept, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{32}N_4O_3$, 413.26; encontrado, 413.1. Tiempo de retención (anal. HPLC: 2-95% MeCN/ H_2O durante 6 min) = 4.85 min.

f. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

El producto para el paso anterior fue solubilizado en diclorometano (200 mL), enfriado en un baño de hielo, y luego se mezcló con 200 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Luego se agregó por gotas a etil éter (2 L) en un frasco mientras se agitaba, lo que produjo el intermediario del título como su sal de mono(ácido trifluoroacético) (102.7 g después de secado, 87% rendimiento en dos pasos). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1.54 (d, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.24 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 4.12 (q, 1H), 5.09 (sept, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.54 (bd, 2H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$, 313.20; encontrado, 313.1. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 2-95% MeCN/ H_2O durante 6 min) = 2.65 min.

g. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-(2,2-dimetoxietil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de {(1S,3R,5R)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (52.7 g; 0.124 mol) disuelta en 500 mL de diclorometano se le agregó diisopropiletilamina (43.1 mL) y dimetoxi acetaldehído en *tert*-butil metil éter (conc. al 45 %; 44.5 mL, 0.173 mmol). Después de agitación por 35 min a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (36.7 g; 0.173 mol) a esta mezcla. La reacción fue extinguida después de 90 min adicionando lentamente agua (50 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (100 mL) en un baño de hielo. La mezcla fue diluida con 500 mL de diclorometano, y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica fue recolectada, y lavada con NaHCO_3 sat. (250 mL), y solución de salmuera (350 mL). Se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó bajo presión reducida, produciendo el intermediario del título (58.8 g). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1.60 (d, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 4.33 (q, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.87 (sept, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.36 (d, 1H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ 401.26; encontrado, 401.3.

Tiempo de Retención (anal. HPLC: 2-50% MeCN/H₂O durante 6 min) = 4.20 min.

h. Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-(2,2-dihidroxietyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

El product del paso anterior (55.2 g) fue suspendido en 500 mL de ácido clorhídrico 6M y se calentó a 70 °C por 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C, y se diluyó con diclorometano (500 mL) antes de la gasificación de la capa acuosa mediante la adición lenta de NaOH 6M (800 mL). Fue mezclada adicionalmente con 800 mL de diclorometano, y transferida a un embudo de separación. La capa orgánica fue recolectada, lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄, y evaporada hasta sequedad produciendo el intermediario del título (45.1 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₈N₄O₃, 373.22; encontrado, 373.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 2-50% MeCN/H₂O durante 6 min) = 3.77 min.

i. Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetil-piperazin-1-yl)etyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico, alternativamente, *N*-[(3-*endo*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-yl)etyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(1-metiletyl)-1*H*-indazol-3-carboxamida

A un frasco que contiene 450 mL de diclorometano se le agregó 1-acetilpiperazina (19.3 g; 0.151 mol), triacetoxiborohidruro de sodio (34.4 g). Se agitó por 5 min antes de la adición del producto del paso anterior (45.1 g). La mezcla final se agitó por 1 h, tiempo el cual la reacción estaba completa, con base en HPLC y análisis espectrométrico de masa. Se agregó agua (200 mL) lentamente y la mezcla se diluyó con 600 mL de diclorometano, y se agitó en un embudo antes de recolectar la capa orgánica. Fue lavada con NaOH 1M (400 mL) y salmuera (500 mL). El secado sobre MgSO₄, y evaporación produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (47.6 g). El producto crudo fue purificado mediante cristalización desde ethanol como la sal de HCl (>30 g; pureza >98%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆; base libre): δ (ppm) 1.52 (d, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.92-2.10 (m, 4H), 2.33

(t, 2H), 2.42 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 3.21 (bs, 2H), 3.38 (m, 4H), 4.09 (q, 1H), 5.07 (sept, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.12 (d, 1H). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{38}N_6O_2$, 467.31; encontrado, 467.5. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 2-50% MeCN/H₂O sobre 6 min) = 3.52 min.

Ejemplo 2: Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-(tetrahidrofurano-2-carbonil)piperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

A una solución de bromhidrato de *N*-[2-tetrahidrofuroil]piperazina (40 mg, 0.15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (12 μ L, 0.3 mmol) en diclorometano (1.5 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.3 mmol), y luego {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-(2,2-dihidroxietil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (sal de HCl) (39 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Después de concentración bajo presión reducida, la mezcla de reacción se disolvió en ácido acético acuoso al 50%, y se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título (97% de pureza). (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{42}N_6O_3$, 523.34; encontrado 523.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.7 min.

Ejemplos 3-20

Usando procesos similares al del Ejemplo 2, excepto que reemplazando el bromhidrato de *N*-[2-tetrahidrofuroil]piperazina con la amina secundaria apropiada, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 3-20.

Ejemplo 3 {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{35}N_5O_3S$, 474.25; encontrado 474.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.20 min.

- Ejemplo 4** {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₈N₆O₃S, 503.28; encontrado 503.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.12 min.
- Ejemplo 5** {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-ciclohexilmetanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₃₁H₄₈N₆O₃S, 585.35; encontrado 585.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.67 min.
- Ejemplo 6** {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-metanosulfonilmetanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₆O₅S₂, 581.26; encontrado 581.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.22 min.
- Ejemplo 7** {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₆O₂, 481.32; encontrado 481.3. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.07 min.
- Ejemplo 8** {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₈N₆O₂, 467.31; encontrado 467.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 1.89 min.
- Ejemplo 9** {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-

carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{38}N_6O_2$, 467.31; encontrado 467.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.04 min.

Ejemplo 10 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{38}N_6O_2$, 467.31; encontrado 467.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.07 min.

Ejemplo 11 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[3-((*S*)-2-hidroxiopropionilamino)pirrolidin-1-il]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{40}N_6O_3$, 497.32; encontrado 497.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.07 min.

Ejemplo 12 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[3-(3*S*,4*S*)-3-(acetilmetilamino)-4-hidroxi-1-pirrolidin-il]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{40}N_6O_3$, 497.32; encontrado 497.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.15 min.

Ejemplo 13 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-etanosulfonilaminopirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{40}N_6O_3S$, 517.30; encontrado 517.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.12 min.

Ejemplo 14 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-ciclohexilmetanosulfonilaminopirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{48}N_6O_3S$,

585.36; encontrado 585.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.52 min.

Ejemplo 15 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[3-(acetil-metilamino)piperidin-1-il]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₂N₆O₂, 495.34; encontrado 495.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 1.94 min.

Ejemplo 16 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-acetilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₆O₂, 481.33; encontrado 481.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.01 min.

Ejemplo 17 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₆O₃S, 517.30; encontrado 517.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 1.97 min.

Ejemplo 18 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₆O₃S, 517.30; encontrado 517.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 1.99 min.

Ejemplo 19 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-etanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₆O₃S, 531.31; encontrado 531.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.04 min.

Ejemplo 20 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-metanosulfonilmetanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₆O₅S₂, 595.27; encontrado 595.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.07 min.

Ejemplo 21: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

A una solución de 3-(metilamino)-1-acetilpirrolidina (43 mg, 0.3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (12 µL, 0.3 mmol) en diclorometano (1.5 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (128 mg, 0.6 mmol), y luego ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-(2,2-dihidroxietil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (sal de HCl) (78 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Después de concentración bajo presión reducida, la mezcla de reacción se disolvió en ácido acético acuoso al 50%, y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título (56 mg, 99 % de pureza). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₆O₂, 481.33; encontrado 481.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.00 min.

Ejemplos 22-30

Usando procesos similares a los del Ejemplo 21, excepto que reemplazando la 3-(metilamino)-1-acetilpirrolidina por la amina secundaria apropiada, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 22-30.

Ejemplo 22 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(((*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₆O₂, 481.33; encontrado 481.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 10-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.52 min.

172

Ejemplo 23 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-(((*S*)-1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₆O₂, 481.33; encontrado 481.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 10-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.52 min.

Ejemplo 24 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₆O₃S, 517.30; encontrado 517.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.04 min.

Ejemplo 25 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*R*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₆O₃S, 517.30; encontrado 517.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.20 min.

Ejemplo 26 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁸-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para C₂₅H₃₇N₅O₃S, 488.27; encontrado 488.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.22 min.

Ejemplo 27 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁸-tiofen-3-il)-(2-hidroxietil)amino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calc. para C₂₈H₃₉N₅O₄S, 518.28; encontrado 518.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.25 min.

Ejemplo 28 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(1-acetil-piperidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-

A75

3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{39}N_5O_2$, 495.34; encontrado 495.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 1.95 min.

Ejemplo 29 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{39}N_5O_3S$, 502.29 encontrado 502.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.12 min.

Ejemplo 30 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-metanosulfonilpiperidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{42}N_5O_3S$, 531.31; encontrado 531.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-75% MeCN/H₂O durante 5 min) = 2.07 min.

Ejemplo 31: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

a. Preparación de ácido 5-fluoro-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

El metil éster del ácido 5-fluoro-1*H*-indazol-3-carboxílico se preparó de acuerdo con la protocolo descrito en (Buu-Hoi, N. P., *et al. J. Heterocyclic Chem.* 1964, 1, 239-41. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.8 (dd, 2H), 7.35 (dt, 1H), 3.8 (s, 3H). El metil éster fue alquilado en N¹ con yoduro de isopropilo en la presencia de *ter*-butóxido de potasio en reflujo de THF. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 7.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.1 (dt, 1H), 4.8 (hept, 1H), 1.6 (d, 6H). El isopropil metil éster fue entonces hidrolizado (NaOH 1M/THF, TA) para dar el intermediario del título.

726

b. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

El intermediario del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 partes e y f, usando el intermediario del paso anterior en lugar de ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7.9 (br, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.2 (dt, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.2 (br, 1H), 4.0 (br, 2H), 2.3-2.1 (br m, 8H), 1.5 (d, 6H). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$, 331.19; encontrado, 331.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 10-40% MeCN/ H_2O durante 6 min) = 3.43 min.

c. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-(2,2-dimetoxietil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

El producto del paso anterior reaccionó con dimetoxi acetaldehído de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1 paso g para dar el intermediario del título. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ 419.25; encontrado, 419.3.

d. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-(2,2-dihidroxietil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

El intermediario del paso anterior (1.0 g) fue suspendido en 10 mL de ácido clorhídrico 6M y se calentó a 70°C por 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada, y evaporada bajo presión reducida hasta sequedad para producir la sal de ácido clorhídrico del intermediario del título. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3$, 391.21; encontrado, 391.4.

e. Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

A un frasco que contiene 40 mL de diclorometano se le agregó 1-acetilpiperazina (613 mg; 4.78 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.01 g). Se agitó por 5 min antes de la adición del producto del paso anterior (~1 g). La mezcla final se agitó por 1 h, tiempo al cual la reacción estaba completa con base en HPLC y análisis espectrométrico de masa. Se agregó agua (20 mL) lentamente y la mezcla se diluyó con 300 mL de diclorometano, y se agitó en un embudo antes de recolectar la capa orgánica. Fue lavada con NaOH 1M (100 mL) y salmuera (100 mL). El secado sobre MgSO₄, y evaporación produjo el compuesto del título que fue purificado mediante HPLC preparativa para producir 380 mg de producto puro como la Sal de TFA. RMN ¹H (DMSO-*d*₆; base libre): δ (ppm) 8.0 (br, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 5.0 (hept, 1H), 4.0-3.9 (br, 3H), 3.5 (br, 2H), 3.2-2.8 (br, 10H), 2.2 (br m, 8H), 1.9 (s, 3H), 1.4 (d, 6H). (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₇FN₆O₂, 485.30; encontrado, 485.5. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 10-70% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.28 min.

Ejemplo 32: Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-propil-1*H*-indazol-3-carboxílico

a. Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1*H*-indazol-3-carboxílico

El intermediario del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando ácido 1*H*-indazol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico en el paso e. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₂N₆O₂, 425.27; encontrado, 425.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 10-40% MeCN/H₂O durante 6 min) = 1.47 min.

b. Síntesis Alternativa de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

A una solución de DMF anhidro (2 mL) que contiene la Sal de TFA del intermediario del paso anterior (80 mg, 0.123 mmol) se le agregó *ter*-butóxido de potasio (48 mg, 0.43 mmol) y yoduro de isopropilo (37 μ L, 0.368 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C por 12 h, y luego se evaporó hasta sequedad, produciendo residuo café pálido, que se disolvió en ácido acético acuoso al 50%, y se fraccionó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₈N₆O₂, 467.31; observ. 467.2 [M+H]⁺. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.09 min.

c. Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-propil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Usando un proceso similar al del paso b, excepto que reemplazando el yoduro de isopropilo por yoduro de *n*-propilo, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₈N₆O₂, calcd. 467.31; observ. 467.4 [M+H]⁺. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.05 min.

Ejemplos 33-35

Usando procesos similares a los del Ejemplo 32, excepto que reemplazando el yoduro de isopropilo con el haluro de alquilo apropiado, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 33-35.

Ejemplo 33 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-butil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₀N₆O₂, 481.33; encontrado 481.4. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.26 min.

Ejemplo 34 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-ciclobutil-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₈N₆O₂, 479.31; encontrado 479.4.

Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.20 min.

Ejemplo 35 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-*ciclopentil*-1*H*-indazol-3-carboxílico; (*m/z*): [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₄₀N₆O₂, 493.33; encontrado 493.2. Tiempo de Retención (anal. HPLC: 5-65% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.34 min.

Ejemplos 36-40

Usando procesos similares a los descritos anteriormente, se pueden preparar los compuestos de los Ejemplos 36-40.

Ejemplo 36 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo 37 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo 38 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(((*S*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo 39 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo 40 ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[(*S*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo 41: Síntesis de diclorhidrato de la {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

a. **Preparación de *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-[1-isopropil-1*H*-indazol-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxílico**

Un frasco de fondo Redondo de 5 L y tres cuellos equipado con una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo, un embudo adicional, una entrada de nitrógeno y un termómetro, fue cargado con ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (250 g, 1.224 mol, 1.1 eq) y 2.5 L de tolueno. La suspensión resultante se agitó y calentó a 70-80 °C. A esta suspensión se le agregó cloruro de tionilo (218.4 g, 1.836 mol, 1.65 eq) durante un período de 40 min. La mezcla fue calentada a 90-100 °C por 1h y fue enfriada hasta 25 °C.

Un frasco separado de fondo Redondo de 12 L y tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un embudo adicional, una entrada de nitrógeno y un termómetro, se cargó con 2.5 L de tolueno y NaOH 3N (preparado diluyendo 356 g de NaOH al 50% con agua en 1.48 L), y *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (251.9 g, 1.113 mol, 1 eq). La suspensión resultante se agitó a 23 °C por 10 min y se enfrió hasta 5°C. Esta suspensión se agregó a la solución de cloruro ácido en tolueno durante un período de 90 min manteniendo la temperatura interna a ~ 5 °C a lo largo del período de adición. La mezcla se agitó por 30 min. La reacción se tibió hasta 25 °C; la capa acuosa fue descartada (1.58 L, pH>13). La capa orgánica fue lavada con 1 L de salmuera al 20 %p; y la capa acuosa fue descartada (1.005 L, ~pH 8). La capa orgánica fue recolectada (5.3 L) y fue concentrada a la mitad del volumen (~2.6 L), y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

181

b. Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Un frasco de fondo redonde de 12 L y tres cuellos, equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una entrada de nitrógeno y un termómetro, fue cargado con el producto del paso anterior. A esta solución se le agregó ácido trifluoroacético (0.65 L) durante un período de 10 min. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente.

Se agregó agua (3.3 L) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó a 23 °C por 10 min y se dejó sentar para dar una mezcla de tres capas. Las dos capas superiores fueron descartadas y la capa del fondo (820 mL) fue recolectada y adicionada a MTBE (6560 mL) durante un período de 90 min. La suspensión resultante fue enfriada hasta 5 °C y se agitó por 1 h. La suspensión fue filtrada; la torta húmeda fue lavada con MTBE (500 mL), y secada bajo presión reducida (80 mm Hg) por 60 h para dar el intermediario del título (386 g, 81% de rendimiento, 99.2 % de pureza por HPLC) como un sólido arenoso blanco opaco.

c. Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-(2,2-dimetoxietil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Un frasco de fondo Redondo de 3 L y tres cuellos equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro se cargó con el intermediario del paso anterior (84 g, 0.197 mol), diclorometano (840 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (62.6 g, 0.295 mol). La suspensión resultante se agitó por 10 min, se enfrió hasta 10 °C y se agregó dimetoxiacetaldehído acuoso al 60 %p (51.3 g, 0.295 mol). Esta solución se agitó por 30 min, se tibió hasta 25 °C, y se agitó por 1 h. La mezcla fue filtrada a través de Celite, se lavó con diclorometano (150 mL) y luego con solución de salmuera al 5 %p (400 g). Las capas acuosa y orgánica fueron separadas y la capa orgánica fue concentrada hasta un aceite oscuro (~150 mL), que se usó en el siguiente paso sin purificación.

d. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-(2,2-dihidroxietil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Un frasco de fondo redondo de 1 L de tres cuellos, quipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro se cargó con el producto del paso anterior y agua (250 mL), y se calentó hasta 50-55 °C. A esta solución se le agregó HCl 3N (82 mL, 0.985 mol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C por 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 25 °C y neutralizada con NaOH al 25 %p (159 g, 0.99 mol) hasta pH 3.51. Después de aproximadamente 20 min, la capa inferior fue recolectada (~120 mL) para dar el intermediario del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación.

e. Síntesis de diclorhidrato de {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Un frasco de fondo redondo de 3 L y tres cuellos, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro, se cargó con triacetoxiborohidruro de sodio (84 g, 0.349 mol) y diclorometano (800 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C y se cargó con 1-acetilpiperazine (51 g, 0.394 mol). El ensamble de adición fue enjuagado con diclorometano (20 mL). La mezcla se agitó por 5 min y se cargó con el producto del paso anterior (~120 mL) en 15 min manteniendo la temperatura inicial en menos de 25 °C. La mezcla se agitó por 15 min, se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (2 x 100 mL). El filtrado fue lavado con NaOH 1N (500 mL). Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue recolectada y concentrada hasta ~150 mL.

Se agregó etanol absoluto (250 mL) y la mezcla fue concentrada hasta ~200 mL. A esta mezcla se le agregó etanol absoluto (800 mL) y la mezcla se calentó hasta 40 °C. A esta mezcla se le agregó HCl 3N (33 mL, 0.396 mol) en 3 min. La mezcla se agitó por 10 min y la cristalización empezó. La suspensión resultante se agitó a 55 °C por 2 h y se enfrió hasta 25 °C. La mezcla fue filtrada a través de papel filtro Whatman #2 y la torta

filtrada fue lavada con etanol absoluto (2 x 100 mL). El producto fue secado bajo nitrógeno por 30 min y luego bajo vacío a 40-50 °C por 24 h para dar el compuesto del título (82 g).

Ejemplo 42: Síntesis de dibromhidrato de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Un frasco de fondo Redondo de 500 mL de tres cuellos equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro, se cargó con agua (120 mL) y diclorhidrato de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (12 g, 22.2 mmol). La mezcla resultante se agitó para dar una solución clara amarilla clara. A esta solución se le agregó NaOH al 25 %p (7.83 g, 24.4 mmol) en 2 min para dar una suspensión lechosa blanca. Se agregó diclorometano (120 mL) y la mezcla se agitó por 30 min para dar una solución clara de dos capas. Las capas fueron separadas para dar una capa acuosa (113 mL) y una capa orgánica (125 mL), que fue lavada con NaBr acuoso al 10 % (120 mL). Las capas fueron separadas para dar una capa orgánica (120 mL) que fue concentrada hasta aproximadamente un cuarto del volumen. Se agregó etanol absoluto (250 mL) y la mezcla se destiló para dar ~200 mL de volumen total. La solución se agitó a 58 °C y se agregó HBr acuoso al 48 %p (8.2 g, 49 mmol) en 2 min. Se observó la precipitación cuando se agregó más de la mitad del HBr. La mezcla se agitó a 55 °C hasta 62 °C por 1 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado fue lavado con etanol absoluto (40 mL), se secó bajo nitrógeno por 20 min y se secó a 45 °C bajo vacío por 48 h para dar el compuesto del título (13.42 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 43: Síntesis de la sal de ácido fumárico de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

A una solución de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (0.1 g, 0.21 mmol) en 50% de acetonitrilo/agua (1 mL) se le agregó una solución de ácido fumárico 1M etanólico (0.44 mL 0.42 mmol). La solución resultante fue liofilizada durante la noche y luego se mezcló con acetato de etilo (1 mL). Se adicionó etanol caliente a esta mezcla con calentamiento hasta que se obtuvo una solución homogénea (0.4 mL). La solución clara resultante se dejó entonces cristalizar a temperatura ambiente. El sólido resultante fue filtrado, lavado con etanol, y secado bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido (0.13 g).

Ejemplo 44: Síntesis de la sal de ácido fosfórico de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

A una solución de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (0.2 g, 0.43 mmol) en metanol (3 mL) se le agregó una solución de ácido fosfórico 1M etanólico (0.43 mL, 0.43 mmol). La solución heterogénea resultante fue entonces calentada para solubilizar, filtrar y dejar enfriar durante la noche. El sólido resultante fue filtrado, lavado con metanol y secado bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido (0.08 g).

Ejemplo 45: Síntesis de la sal del ácido *p*-toluen sulfónico de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Una solución de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico (38.7 mg, 0.08 mmol) en isopropanol (2 mL) se calentó en un baño de agua a 75 °C y se agregó ácido *p*-toluensulfónico monodidrato sólido (32.3 mg, 0.17 mmol). La solución resultante se calentó hasta que los sólidos se disolvieron y luego se dejó entriar hasta temperatura ambiente. Los cristales del compuesto del título se formaron durante la noche.

20

183

Ejempl 46: Síntesis de sales de ácido de {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Usando procedimientos similares a aquellos de los Ejemplos 43-45, se prepararon las siguientes sales de ácido de {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida de l ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico en forma sólida usando el número de equivalentes de ácido indicados en paréntesis: acetato (2); benzoato (2); nitrato (2); propionato (1); tartrato (2); fosfato (0.5).

Ejemplo 47: Ensayo de Enlace de Radioligando en Receptores 5-HT_{4(c)} Humanos

a. Preparación de Membrana 5-HT_{4(c)}

Células HEK-293 (riñón embrionario humano) establemente transfectadas con cADN de receptor 5-HT_{4(c)} humano (B_{max} = ~ 6.0 pmol/mg de proteína, determinada usando ensayo de enlace de radioligando de membrana [³H]-GR113808) fueron cultivadas en frascos T-225 en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco (DMEM) que contiene 4,500 mg/L de D-glucosa y clorhidrato de piridoxina (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad CA: Cat #11965) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10437), L-glutamina 2 mM y (100 unidades) penicilina- (100 µg) estreptomycin/ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140) en un incubador con 5% de CO₂, humidificado a 37 °C. Las células fueron cultivadas bajo presión de selección continua mediante la adición de 800 µg/mL de geneticina (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10131) al medio.

Las células fueron cultivadas hasta aproximadamente 60-80% de confluencia (< 35 pasadas de subcultivo). A 20-22 horas antes de la recolección, las células fueron lavadas dos veces y alimentadas con DMEM libre de suero. Todos los pasos de la preparación de membrane se realizaron en hielo. La monocapa de célula fue levantada mediante agitación

ABL

mecánica cuidadosa y trituración con una pipeta de 25 mL. Las células fueron recolectadas mediante centrifugación a 1000 rpm (5 min).

Para la preparación de membrana, los pellets de célula fueron resuspendidos en ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 50 mM enfriado con hielo, pH 7.4 (amortiguador de preparación de membrana) (producción de 40 mL/célula total de 30-40 frascos T225) y se homogenizó usando un politrón interruptor (ajuste 19, 2 x 10 s) en hielo. Los homogenizados resultantes fueron centrifugados a 1200 g por 5 min a 4°C. El pélet fue descartado y el sobrenadante centrifugado a 40,000 g (20 min). El pélet fue lavado una vez mediante resuspensión con amortiguador de preparación de membrana y centrifugación a 40,000 g (20 min). El pélet final fue resuspendido en HEPES 50 mM, pH 7.4 (amortiguador de ensayo) (frasco T225 de 1 equivalente/1 mL). La concentración de proteína de la suspensión de membrana se determinó mediante el método de Bradford (Bradford, 1976). Las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas a -80 °C.

b. Ensayos de Enlace de Radioligando

Los ensayos de enlace de Radioligando se realizaron en placas de ensayo de polipropileno de 96 agujeros profundos de 1.1 mL (Axygen) en un volumen de ensayo total de 400 μ L que contiene 2 μ g de proteína de membrana en HEPES 50 mM pH 7.4, que contiene 0.025% de albúmina de suero bovino (BSA). Los estudios de enlace de saturación para determinación de los valores K_d del radioligando se realizaron usando [3 H]-GR113808 (Amersham Inc., Bucks, UK: Cat #TRK944; actividad específica ~82 Ci/mmol) a 8-12 concentraciones diferentes que varían de 0.001 nM – 5.0 nM. Los ensayos de desplazamiento para determinación de los valores pK_i de los compuestos se realizaron con [3 H]-GR113808 a 0.15 nM y once concentraciones diferentes del compuesto que varía de 10 pM - 100 μ M.

Los compuestos de prueba fueron recibidos como soluciones patron 10 mM en DMSO y se diluyeron hasta 400 μ M en HEPES 50 mM pH 7.4 a 25°C, que contiene 0.1% de BSA, y luego se hicieron diluciones seriales

(1:5) en el mismo amortiguador. El ensayo no específico se determine en la presencia de GR113808 1 μ M no marcado. Los ensayos fueron incubados por 60 min a temperatura ambiente, y luego las reacciones de enlace fueron terminadas mediante filtración rápida sobre placas de fibra de vidrio GF/B de 96 agujeros (Packard BioScience Co., Meriden, CT) pre-mojadas en 0.3% de polietilenimina. Las placas de filtro fueron lavadas tres veces con amortiguador de filtración (HEPES 50mM enfriado con hielo, pH7.4) para remover la radioactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, se agregaron 35 μ L de fluido de cintilación Microscint-20 líquido (Packard BioScience Co., Meriden, CT) a cada agujero y las placas fueron contadas en un contador de cintilación Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

Los datos de enlace fueron analizados mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de Software GraphPad Prism (Software GraphPad, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para competición de un sitio. El FONDO (mínimo de la curva) fue fijado al valor de enlace no específico, determinado en la presencia de GR113808 1 μ M. Se determinaron los valores K_i para los compuestos de prueba, en Prism, a partir de valores IC_{50} de mejor ajuste, y el valor K_d del radioligando, usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 3099-108): $K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$ en donde $[L]$ = concentración de [3 H]-GR113808. Los resultados se expresan como el logaritmo decádico negativo de los valores K_i , pK_i .

Los compuestos de prueba que tienen un valor de pK_i mayor en este ensayo tienen mayor afinidad de enlace para el receptor 5-HT₄. Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo tenían un valor pK_i que varía de aproximadamente 6.3 a aproximadamente 9.0, típicamente varían de aproximadamente 7.0 a aproximadamente 8.6.

Ejemplo 48: Ensayo de Enlace de Radioligando en Receptores 5-HT_{3A} Humanos: Determinación de la Selectividad del Subtipo de Receptor

a. Preparación de Membrana 5-HT_{3A}

Células HEK-293 (riñón embrionario humano) establemente transfectadas con cADN de receptor 5-HT_{4(c)} humano se obtuvieron del Dr. Michael Bruess (Universidad de Bonn, GDR) ($B_{max} = \sim 9.0$ pmol/mg de proteína, determinada usando ensayo de enlace de radioligando de membrana [³H]-GR65630). Las células fueron cultivadas en frascos T-225 o fábricas de células en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco al 50% (DMEM) (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad, CA: Cat #11965) y 50% de F12 de Ham (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11765) suplementado con suero bovino fetal al 10% inactivado al calor (FBS) (Hyclone, Logan, UT: Cat #SH30070.03) y (50 unidades) penicilina-(50 µg) estreptomycin/ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140) en un incubador humidificado al 5% de CO₂, a 37 °C.

Las células fueron cultivadas hasta aproximadamente 70-80% de confluencia (< 35 pasadas de subcultivo). Todos los pasos de la preparación de membrana se realizaron en hielo. Para recolectar las células, el medio fue aspirado y las células fueron enjuagadas con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco libre de Ca²⁺, Mg²⁺ (dPBS). La monocapa de célula fue levantada mediante agitación mecánica cuidadosa. Las células fueron recolectadas mediante centrifugación a 1000 rpm (5 min). Los pasos posteriores de la preparación de membrana siguieron el protocolo descrito anteriormente para las membranas que expresan los receptores 5-HT_{4(c)}.

b. Ensayos de Enlace de Radioligando

Los ensayos de enlace de Radioligando se realizaron en placas de ensayo de polipropileno de 96 agujeros en un volumen de ensayo total de 200 µL que contienen 1.5-2 µg de proteína de membrana en HEPES 50 mM pH 7.4, que contiene 0.025% de amortiguador de ensayo de BSA. Los estudios de enlace de saturación para determinación de los valores K_d del radioligando se realizaron usando [³H]-GR65630 (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA: Cat #NET1011, actividad específica ~85 Ci/mmol) a doce concentraciones diferentes que varían de 0.005 nM a 20 nM. Los ensayos

de desplazamiento para la determinación de los valores pK_i de los compuestos se realizaron con [3H]-GR65630 a 0.50 nM y once concentraciones diferentes del compuesto que varía de 10 pM a 100 μ M. Los compuestos se recibieron como soluciones patrones 10 mM en DMSO (ver sección 3.1), diluidas hasta 400 μ M en HEPES 50 mM pH 7.4 a 25°C, que contiene 0.1% de BSA, y luego se hicieron diluciones seriales (1:5) en el mismo amortiguador. El ensayo no específico se determinó en la presencia de MDL72222 10 μ M no marcado. Los ensayos fueron incubados por 60 min a temperatura ambiente, luego las reacciones de enlace fueron terminadas mediante filtración rápida sobre placas de fibra de vidrio GF/B de 96 agujeros (Packard BioScience Co., Meriden, CT) pre-mojadas en 0.3% de polietilenimina. Las placas de filtro fueron lavadas tres veces con amortiguador de filtración (HEPES 50mM enfriado con hielo, pH7.4) para remover la radioactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, se agregaron 35 μ L de fluido de cintilación Microscint-20 líquido (Packard BioScience Co., Meriden, CT) a cada agujero y las placas fueron contadas en un contador de cintilación Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

Los datos de enlace fueron analizados usando el procedimiento de regresión lineal descrito anteriormente para determinar los valores K_i . El FONDO (mínimo de la curva) w fue fijado al valor de enlace no específico, determinado en la presencia de MDL72222 10 μ M. La cantidad $[L]$ en la ecuación de Cheng-Prusoff se definió como la concentración de [3H]-GR65630.

Se calculó la selectividad para el receptor subtipo 5-HT₄ con respecto al receptor subtipo 5-HT₃ como la relación $K_i(5-HT_{3A})/K_i(5-HT_{4(e)})$. Los compuestos de la invención que fueron probados en esta ensayo tenían una selectividad de subtipo de receptor 5-HT₄/5-HT₃ que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 4000, típicamente varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 4000.

Ejemplo 49: Ensayo de Placa Instantánea de Acumulación de cAMP de célula entera con células HEK-293 que expresan los Receptores 5-HT_{4(c)} humanos

En este ensayo se determine la potencia funcional de un compuesto de prueba midiendo la cantidad de AMP cíclica producida cuando las células HEK-293 que expresan receptores 5-HT₄ eran contactadas con diferentes concentraciones de compuesto de prueba.

a. Cultivo de Célula

Células HEK-293 (riñón embrionario humano) establemente transfectadas con cADN de receptor 5-HT_{4(c)} humano clonado fueron preparadas expresando el receptor en dos densidades diferentes: (1) a una densidad de aproximadamente 0.5-0.6 pmol/mg de proteína, determinada usando un ensayo de enlace de radioligando de membrana [³H]-GR113808, y (2) a una densidad de aproximadamente 6.0 pmol/mg de proteína. Las células fueron cultivadas en frascos T-225 en Medio de Eagle modificado don Dulbecco (DMEM) que contiene 4,500 mg/L de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11965) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10437) y (100 unidades) penicilina- (100 µg) estreptomina/ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140) en un incubador humidificado al 5% de CO₂, a 37°C. Las células fueron cultivadas bajo presión de selección continua mediante la adición de geneticina (800 µg/mL: GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10131) al medio.

b. Preparación de Célula

Las células fueron cultivadas hasta aproximadamente 60-80% de confluencia. Veinte a veintidos horas antes del ensayo, las células fueron lavadas dos veces, y alimentadas, con DMEM libre de suero que contiene 4,500 mg/L de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11965). Para recolectar las células, el medio fue aspirado y se agregaron 10 mL de Versene (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15040) a cada frasco T-225. Las

células fueron incubadas por 5 min a TA y luego sacadas del frasco mediante agitación mecánica. La suspensión de célula fue transferida a un tubo de centrifuga que contiene un volumen igual de dPBS pre-calentado (37°C) y centrifugado por 5 min a 1000 rpm. El sobrenadante fue descartado y el pellet fue re-suspendido en amortiguador de estimulación pre-calentado (37°C) (10mL equivalente por 2-3 frascos T-225). Esta vez se anotó y marcó como tiempo cero. Las células fueron contadas con un contador Coulter (conteo por encima de 8 μm , la producción del frasco fue $1-2 \times 10^7$ células/frasco). Las células fueron resuspendidas a una concentración de 5×10^5 células/ml en amortiguador de estimulación pre-calentado (37°C) (proporcionado en el kit de placa instantánea) y preincubado a 37°C por 10 min.

Los ensayos de cAMP se realizaron en un formato de radioinmunoensayo usando el Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclase de Placa Instantánea con ^{125}I -cAMP (SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las células fueron cultivadas y preparadas como se describió anteriormente. Las concentraciones de célula finales en el ensayo fueron 25×10^3 células/agujero y el volumen de ensayo final fue de 100 μL . Los compuestos de prueba fueron recibidos como soluciones patrón 10 mM en DMSO, diluidas hasta 400 μM en HEPES 50 mM pH 7.4 a 25°C, que contienen 0.1% de BSA, y luego se hicieron diluciones seriales (1:5) en el mismo amortiguador. Los ensayos de acumulación de AMP cíclica se realizaron con 11 concentraciones diferentes de compuesto que varían de 10 pM a 100 μM (concentraciones de ensayo finales). Una curva de concentración de 5-HT –respuesta (10 pM a 100 μM) se incluyó en cada placa. Las células fueron incubadas, con agitación, a 37°C por 15 min y la reacción terminó por la adición de 100 μl de amortiguador de detección enfriado con hielo (proporcionado por el kit de placa instantánea) a cada agujero. Las placas fueron selladas e incubadas a 4°C durante la noche. La radiactividad de enlace fue cuantificada mediante espectroscopia de proximidad de cintilación usando el Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

La cantidad de cAMP producida por mL de reacción fue extrapolada a partir de la curva estándar de cAMP, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el manual de usuario del fabricante. Los datos fueron analizados mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de Software GraphPad Prism usando el modelo de dosis-respuesta sigmoidal de 3 parámetros (pendiente restringida a la unidad). Los datos de potencia son reportados como valores pEC_{50} , el logaritmo decimal negativo del valor EC_{50} , cuando EC_{50} es la concentración efectiva para una respuesta máxima del 50 %.

Los compuestos de prueba que muestran un valor pEC_{50} mayor en este ensayo tienen una potencia mayor para agonizar el receptor 5-HT₄. Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo, por ejemplo, en la línea celular (1) que tienen una densidad de aproximadamente 0.5–0.6 pmol/mg de proteína, tenían un valor pEC_{50} que varía de aproximadamente 6.3 a aproximadamente 9.0, típicamente varía de aproximadamente 7.5 a aproximadamente 8.5.

Ejemplo 50: Ensayo de Pinza de Voltaje *In vitro* de Inhibición de Corriente de Ión Potasio en Células Enteras que Expresan el Canal de Potasio Cardíaco hERG

Células CHO-K1 establemente transfectadas con cAND de hERG se obtuvieron de Gail Robertson en la Universidad de Wisconsin. Las células se mantuvieron en almacenamiento criogénico hasta que se necesitaran. Las células fueron expandidas y pasadas en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco /F12 suplementado con 10 % de suero fetal bovino y 200 μ g/mL de geneticina. Las células fueron sembradas en cubreobjetos de vidrio recubierto con poli-D-lisina (100 μ g/mL), en discos de 35 mm² (que contienen 2 mL de medio) a una densidad que permitió aislar las células a ser seleccionadas para los estudios de pinza de voltaje de célula entera. Los discos se mantuvieron en un ambiente humidificado, 5% de CO₂ a 37°C.

La solución extracelular se preparó al menos cada 7 días y se almacenó a 4°C cuando no se usó. La solución extracelular contenía (mM):

NaCl (137), KCl (4), CaCl_2 (1.8), MgCl_2 (1), Glucosa (10), ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetansulfónico (HEPES) (10), pH 7.4 con NaOH. La solución extracelular, en ausencia o presencia de compuesto de prueba, se contuvo en depósitos, desde los cuales fluía en la cámara de registro a aproximadamente 0.5 mL/min. La solución intracelular fue preparada, alícuotada y almacenada a -20°C hasta el día de uso. La solución intracelular contenía (mM): KCl (130), MgCl_2 (1), sal de ácido etilen glicol-bis(beta-aminoetil éter)*N,N,N',N'*-tetra acético (EGTA) (5), MgATP (5), ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) (10), pH 7.2 con KOH. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente ($20-22^\circ\text{C}$).

Los cubreobjetos en los cuales las células fueron sembradas se transfirieron a una cámara de registro y se perfusionaron continuamente. Se formaron sellos de Gigaohm entre la célula y el electrodo de parche. Una vez se alcanzó un parche estable, se inició el registro en el modo de pinza de voltaje, con el potencial de retención inicial a -80 mV. Después de alcanzar una cointente de célula entera estable, las células fueron expuestas al compuesto de prueba. El protocolo de voltaje estándar fue: paso del potencial de retención de -80 mV a $+20$ mV por 4.8 sec, repolarizar a -50 mV por 5 sec y luego vuelva al potenciaón de retención original (-80 mV). Este protocolo de voltaje se corrió una vez cada 15 sec (0.067 Hz). Las amplitudes de corriente de Pico durante la fase de repolarización se determinaron usando el software pClamp. Los compuestos de prueba a una concentración de $3 \mu\text{M}$ se perfusionaron sobre las células por 5 minutos, seguido por un período de lavado de 5-minutos en ausencia de compuesto. Finalmente, se agregó un control positivo (cisaprida, 20 nM) al reperfusado para probar la función de la célula. El paso de -80 mV a $+20$ mV active el canal de hERG, produciendo una corriente exterior. El paso de vuelta a -50 mV produce una corriente de cola exterior, en la medida en que el canal se recupera de la inactivación y desactivación.

Las amplitudes de corriente de pico durante la fase de repolarización se determinaron usando el software pCLAMP. Los datos de artículo de prueba y control fueron exportados a Origin® (OriginLab Corp., Northampton MA) en donde las amplitudes de corriente individuales fueron normalizadas a

la amplitud de corriente inicial en ausencia del compuesto. Se calcularon las medias de corriente normalizada y errores estándar para cada condición y se graficaron versus el curso del tiempo del experimento.

Se hicieron comparaciones entre las inhibiciones de corriente K^+ observadas después de exposición de cinco minutos al artículo de prueba o control de vehículo (usualmente 0.3 % de DMSO). Las comparaciones estadísticas entre grupos experimentales se realizó usando una prueba t independiente de dos poblaciones (Microcal Origin v. 6.0). Se consideraron diferencias significativas a $p < 0.05$.

A menor porcentaje de inhibición de la corriente de ión potasio en este ensayo, menor el potencial de los compuestos de prueba para cambiar el patrón de repolarización cardíaca cuando se usan como agentes terapéuticos. Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo a una concentración de 3 μM mostraron una inhibición de la corriente de ión potasio de menos de aproximadamente 20 %, típicamente, menos de aproximadamente 15 %.

Ejemplo 51: Modelo *In vitro* de Biodisponibilidad Oral: Ensayo de Impregnación Caco-2

Se realizó el ensayo de impregnación Caco-2 para modelar la habilidad de los compuestos de prueba para pasar a través del intestino y alcanzar el torrente sanguíneo después de la administración oral. Se determinó la velocidad a la cual los compuestos de prueba en solución impregnan una monocapa de célula designada para imitar la unión estrecha de las monocapas intestinales pequeñas.

Células Caco-2 (colon, adenocarcinoma; humano) se obtuvieron en ATCC (Colección de Cultivo Tipo Americano; Rockville, MD). Para el estudio de impregnación, las células fueron sembradas a una densidad de 63,000 células/cm² en filtros de policarbonato de transagujeros pre-humedecidos (Costar, Cambridge, MA). Una monocapa de cultivo se formó después de 21 días de cultivo. Seguido del cultivo de célula en la placa transagujero, la

membrana que contiene la monocapa celular fue desprendida de la placa transagujero e insertada en la cámara de difusión (Costar, Cambridge, MA). La cámara de difusión fue insertada en el bloque de calentamiento que estaba equipado con agua a 37°C de circulación externa, regulada termostáticamente para el control de temperatura. La distribución de aire entregó 95% de O₂/5% de CO₂ a cada mitad de una cámara de difusión y creó un patrón de flujo laminar a lo largo de la monocapa celular, que era efectiva para reducir la capa de límite no agitada.

El estudio de permeabilidad se realizó con concentraciones de compuesto de prueba a 100 µM y con ¹⁴C-manitol para monitorear la integridad de la monocapa. Todos los experimentos fueron conducidos a 37 °C por 60 min. Las muestras fueron tomadas a 0, 30 y 60 min para los lados de donador y receptor de la cámara. Las muestras fueron analizadas mediante HPLC o conteo de cintilación líquida para el compuesto de prueba y concentraciones de manitol. Se calculó el coeficiente de impregnación (K_p) en cm/seg.

En este ensayo, se considera un valor de K_p mayor de aproximadamente 10 x 10⁻⁶ cm/seg indicativo de biodisponibilidad favorable. Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo mostraron valores K_p entre aproximadamente 15 x 10⁻⁶ cm/seg y aproximadamente 50 x 10⁻⁶ cm/seg, típicamente entre aproximadamente 20 x 10⁻⁶ cm/seg y aproximadamente 40 x 10⁻⁶ cm/seg.

Ejemplo 52: Estudio de Farmacocinética en la Rata

Las formulaciones de solución acuosa de los compuestos de prueba se prepararon en 0.1 % de ácido láctico a un pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6. Ratas Sprague-Dawley macho (cepa CD, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) fueron dosificadas con compuestos de prueba mediante administración intravenosa (IV) a una dosis de 2.5 mg/kg o por gavaje oral (PO) a una dosis de 5 mg/kg. El volumen de dosis fue de 1 mL/kg para IV y 2 mL/kg para administración PO. Las muestras seriales de sangre fueron recolectadas en animales pre-dosis, y a 2 (IV únicamente), 5, 15, y 30 min, y a 1, 2, 4, 8, y 24 horas después de la dosis. Las

concentraciones de los compuestos de prueba en el plasma de la sangre se determinaron mediante cromatografía líquida – análisis de espectrometría de masa (LC-MS/MS) (MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, CA) con un límite inferior de cuantificación de 1 ng/mL.

Los estándares farmacocinéticos estándar fueron evaluados por análisis no compartimental (Modelo 201 para IV y Modelo 200 para PO) usando WinNonlin (Versión 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA). El máximo en la curva de concentración del compuesto de prueba en el plasma de sangre vs. Tiempo se denota C_{max} . El área bajo la curva de concentración vs. tiempo del tiempo de dosificación a la última concentración medible (AUC(0-t)) se calculó mediante la regla trapezoidal lineal. La biodisponibilidad oral (F(%)), i.e. la relación normalizada de dosis de AUC(0-t) para administración PO a AUC(0-t) para administración IV, se calculó como:

$$F(\%) = AUC_{PO}/AUC_{IV} \times Dosis_{IV}/Dosis_{PO} \times 100\%$$

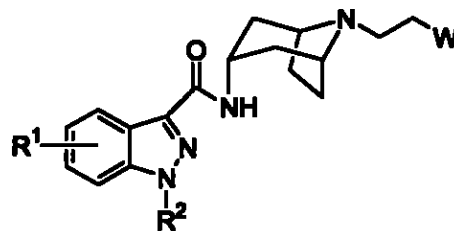
Se espera que los compuestos de prueba que muestran valores mayores de los parámetros C_{max} , AUC(0-t), y F(%) es este ensayo tengan mayor biodisponibilidad cuando son administrados oralmente. Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo tenían valores C_{max} que varían de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.35 $\mu\text{g/mL}$, varían típicamente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.35 $\mu\text{g/mL}$ y valores AUC(0-t) que varían de aproximadamente 0.15 a aproximadamente 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, varían típicamente de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$. A manera de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tenía un valor C_{max} de 0.25 $\mu\text{g/mL}$, un valor AUC(0-t) de 0.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ y biodisponibilidad oral (F(%)) en el modelo de rata de aproximadamente 100 %.

Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los experto en la técnica entenderán que se pueden hacer varios cambios y equivalentes pueden ser sustituidos sin apartarse 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 particular, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro de las reivindicaciones adjuntas a esta. Adicionalmente, todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente citados aquí anteriormente están incorporados para referencia aquí en total, como incorporados individualmente para referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula (I):



(I)

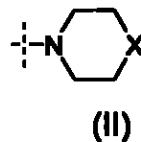
en donde:

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{3-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ; y

W se selecciona de:

(i) un grupo de formula (II):



(II)

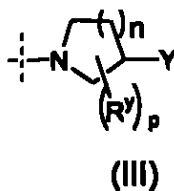
en donde X es:

$NC(O)R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3} o tetrahydrofurano, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} ;

$S(O)_2$; o

$NS(O)_2R^b$, en donde R^b es metilo, opcionalmente sustituido con $-OH$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-8} , o $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-3} ;

(ii) un grupo de formula (III):



en donde:

R^y es $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} ;

p es 0 o 1;

n es 1 o 2; y

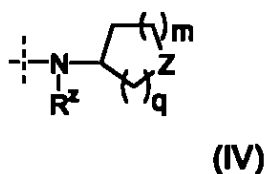
Y es:

$\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, en donde R^e es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^d es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} , o

$\text{N}(\text{R}^e)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, en donde R^e es hidrógeno y R^f es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , o $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-3} ;

y

(iii) un grupo de formula (IV):



en donde:

R^z es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o alquilo C_{2-3} sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} ;

m es 1 o 2;

q es 1 o 2, siempre y cuando que la suma de m y q no sea igual a 4; y

Z es:

NC(O)R^g , en donde R^g es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o alcoxi C_{1-3} ,

S(O)_2 ; o

$\text{NS(O)}_2\text{R}^h$, en donde R^h es metilo, opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-8} , o $-\text{S(O)}_2$ -alquilo C_{1-3} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^1 es hidrógeno o halo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} .

4. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde W es un grupo de formula (II).

5. El compuesto de la Reivindicación 4 en donde R^a es alquilo C_{1-3} y R^b es metilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde W es un grupo de formula (III).

7. El compuesto de la Reivindicación 6 en donde p es 0.

8. El compuesto de la Reivindicación 6 en donde n es 1.

9. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde W es un grupo de formula (IV).

10. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde m es 1 y q es 1.

11. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

R^1 es hidrógeno o halo;

R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ; y

W se selecciona del grupo que consiste de:

(i) un grupo de formula (II) en donde X es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$;

(ii) un grupo de formula (III) en donde p es 0, n es 1, y Y es $\text{NCH}_3\text{C(O)CH}_3$; y

(iii) un grupo de formula (IV) en donde R^z es metilo, m es 1, q es 1, y Z es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

12. El compuesto de la Reivindicación 11 en donde W es un grupo de formula (II) en donde X es NC(O)CH_3 , S(O)_2 , o $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$.

13. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de:

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etil]8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-(tetrahidrofurano-2-carbonil)piperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-ciclohexilmetanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-methanesulfonilmethanesulfonilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-[3-((*S*)-2-hidroxipropionilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-[(3*S*,4*S*)-3-(acetilmetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-etanosulfonilaminopirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-ciclohexilmetanosulfonilaminopirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-[3-(acetil-metilamino)piperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-acetilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((*S*)-3-metanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-etanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-metanosulfonilmetanosulfonilaminopiperidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(*S*)-1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(*R*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-hidroxietil)amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1-acetilpiperidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-metanosulfonilpiperidin-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 5-fluoro-1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-propil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-butil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-ciclobutil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-ciclopentil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-(((*S*)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino)etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(*R*)-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(*S*)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico; y

Sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros de los mismos.

14. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de:

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(3-(acetilmetil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*R*)-3-(acetil-metil-amino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-((*S*)-3-(acetil-metilamino)pirrolidin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*R*)-1-acetil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(*S*)-1-acetil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-[(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[2-(((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)metilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; y

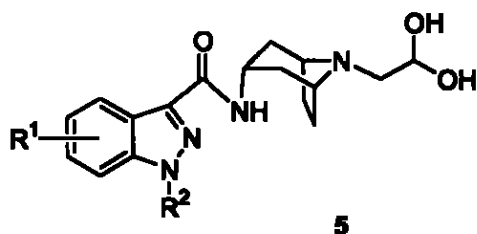
Sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros de los mismos.

15. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene el nombre químico {{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 para uso en terapia.

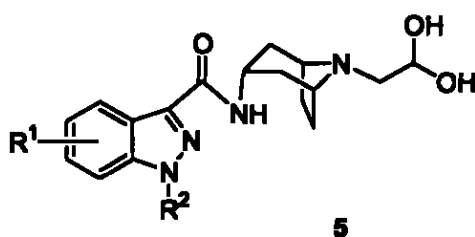
18. Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula 5:



o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo con una amina de formula $H-W$ en la presencia de un agente reductor para dar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

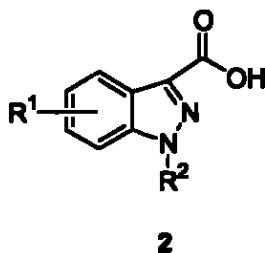
19. El producto preparado mediante el proceso de la Reivindicación 18.

20. Un compuesto de formula 5:

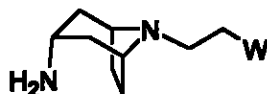


en donde R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} , y R^2 es alquilo C_{3-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ; o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo.

21. Un proceso para la preparación de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula 2:



con un compuesto de formula 10:



10

bajo condiciones de acoplamiento de amida para proveer un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

22. Un proceso para preparar *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, el proceso comprende la reacción del *ter*-butil éster del ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico con al menos 25 equivalentes de formiato de amonio en la presencia de un catalizador de metal de transición para dar *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

23. Un método para estudiar un sistema o muestra biológica que comprende un receptor 5-HT₄, el método comprende:

(a) contactar el sistema o muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15; y

(b) determinar el efecto causado por el compuesto en el sistema o muestra biológica.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 116
- ◆ 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 **24 AGO. 2008**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia