



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q² Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-101257

54 TÍTULO

"Compuestos de Quinolina-carboxamida
como Agonistas del receptor 5-HT₂."

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 45/04 A61K 31/46 A61P 1/00.

71 SOLICITANTE

Theravonec - Inc

DOMICILIO

San Francisco Estado de California-Estados Unidos
de America

74 APODERADO

Alicia Viorada Ricourt TP 53 215.

22 BOGOTÁ, D. C.,

06- Octubre - 2006.

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-101257-00000-0000
Fac 2005-10-06 17 12:23 Dep 2020 NUECREACIONES
Trib 11 PATENTE IYE
EVL 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 205

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre THERAVANCE, INC

Dirección 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio 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

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre MARQUESS, Daniel, FATHEREE, Paul R, TURNER, Derek S, LONG Daniel D, CHOI, Seok-KI GOLDBLUM Adam, A, GENOV, Daniel

Dirección 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay, CA 94019, 921 Minnesota Street San Francisco, CA 94107 193B Warren Drive, San Francisco CA 94131, 3837 21 st Street San Francisco CA 94114, 525 Embarcadero Road Palo Alto CA 94301 505 Molino Drive San Francisco, CA 94127 888 O Farrell Street Apt W 405 San Francisco CA 94109

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/011393

Fecha 06/04/05

Publicación Internacional No WO 2005/100350 A1

Fecha 27/10/05

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 451/04 A61K 31/46 A61P 1/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de origen

US

(32) Fecha

07/04/04

(31) Número de Solicitud

60/560 076

⑨

Comprobante de Pago No 06-72,310

Fecha 19-09-06

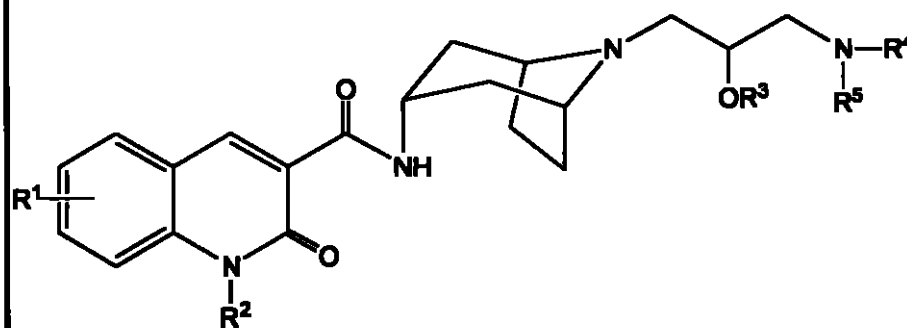
10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicación como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Notificación de aceptación de cambio de Dirección de los inventores TURNER, Derek S, LONG, Daniel D y CHOI, Seok H, con su traducción, Documento de solicitud de cambio de dirección del inventor Daniel GENOV con su traducción, Opción Final con su traducción y Anexo Explicación de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA.



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ANICIA LLOREDA

FIRMA

C C 39 690 713 Usequén T P 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-101257-00000-0000
Fec. 2006-10-05 17:12:23 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE Y
Eve 376 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 72,310
FECHA SEPTIEMBRE 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLORERA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	45313168	19/09/2006	4,630,000 00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN 463,000 00
		TOTAL :	\$ 463,000 00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____
RECIBO DE CAJA 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

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 8o, 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

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

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

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

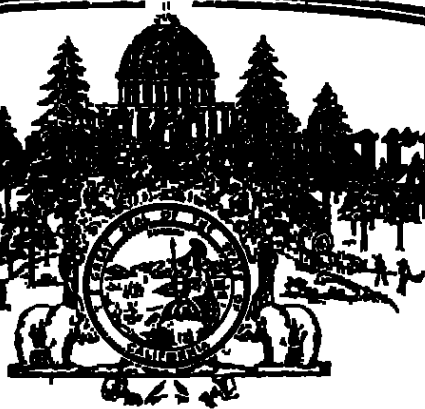
We also authorize ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 18th of August 2004

By- Jeffrey A. Hagenah, Ph. D., Esq.
Assistant Secretary
THERAVANCE, INC.

(see attached
Notarial certificate)

State of California



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

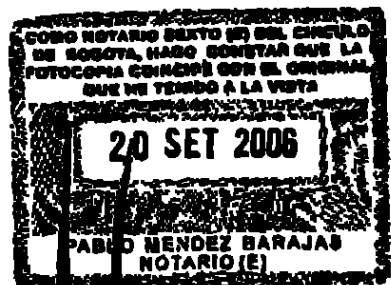
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 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 *Gandha & Shell*



ALIF RNIA ALL-PURPOSE ACKN WLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

SS

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

Date

Name and Title of Officer (e.g. Jane Doe, Notary Public)

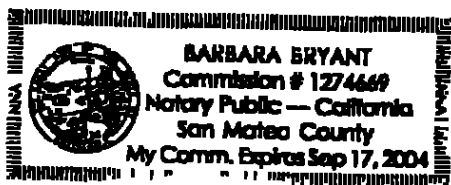
personally appeared

Jeffrey A Hagenah

Name(s) of Signer(s)

- ☒ 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

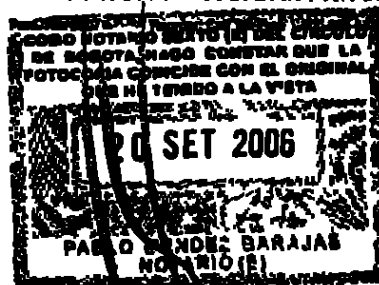
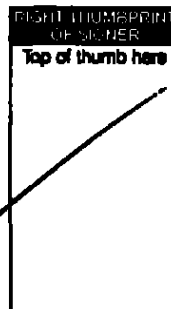
Signer's Name

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

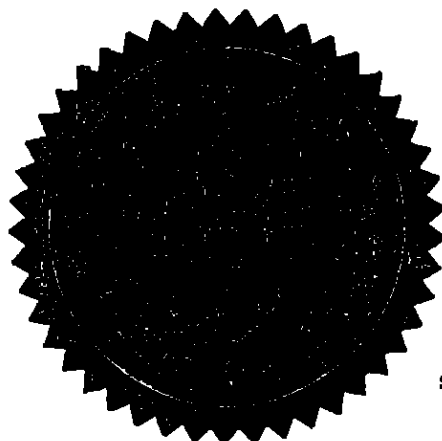
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 Country United States of America
- 2 This public document
has been signed by Harriet Smith Windsor
- 3 acting in the capacity of Secretary of State of Delaware
- 4 bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

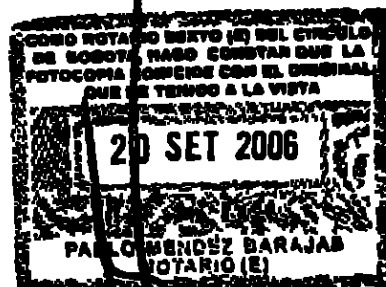
- 5 at Dover, Delaware
- 6 the seventeenth day of August, A D 2004
- 7 by Secretary of State, Delaware Department of State
- 8 No 0233694

9 Seal/Stamp



10 Signature

Harriet Smith Windsor
Secretary of State



Delaware

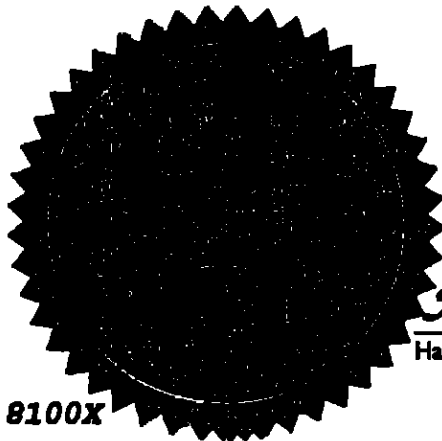
PAGE 1

The First State

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

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED

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



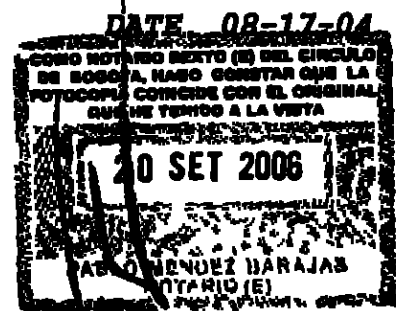
Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor Secretary of State

2684234 8100X

AUTHENTICATION 3300572

040602122



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

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

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

DOES HEREBY CERTIFY

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

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

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

ARTICLE I

The name of this corporation is Theravance, Inc

ARTICLE II

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

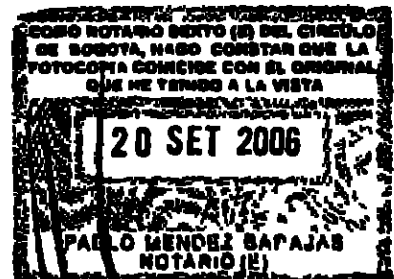
ARTICLE III

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

ARTICLE IV

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

G15VFA11549924 1



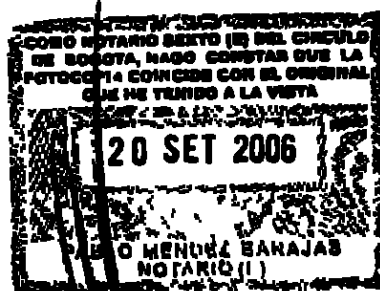
Preferred Stock" The total number of shares that this corporation is authorized to issue is 193,900,000 shares 175,000,000 shares shall be Common Stock, 13,900,000 shares shall be Class A Common Stock, and 5,000 000 shares shall be Preferred Stock, each with a par value of \$0.01 per share

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



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

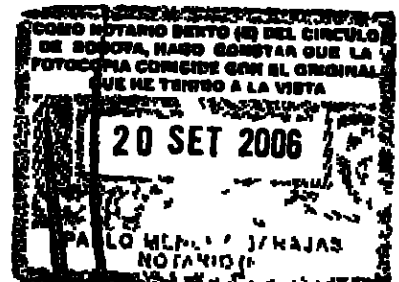
3 Voting Rights Except as set forth in Section C 10 of this Article IV, the Common Stock and Class A Common Stock shall vote together on matters as a single class and the holder of each share of Common Stock and the holder of each share of Class A Common Stock shall each have the right to one vote for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

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

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

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

(c) Adjustments If the corporation shall at any time after the initial issuance of any Common Stock pay any dividend on Common Stock payable in Common Stock or effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Call Price



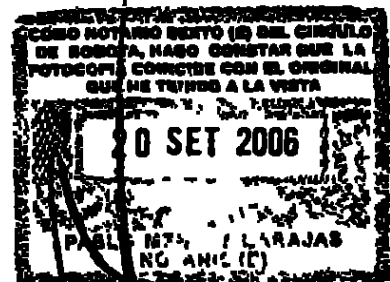
shall be adjusted by multiplying the Call Price by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common 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.

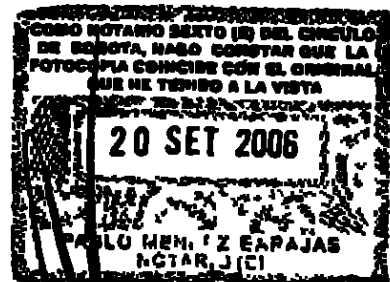
(a) Put Price. In connection with the exercise of the Put by any holder of Common Stock that constitutes Callable/Puttable Shares, the corporation shall redeem each share of Common Stock subject to the Put Notice at a put price per share equal to \$12.50 (the "Put Price"), subject to adjustment pursuant 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 subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Put Price shall be adjusted by multiplying the Put Price in effect immediately prior to such event by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Put Price shall be reduced by the per share value of such dividend. The Independent Directors shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Put or the Put Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) Condition to the Corporation's Obligations Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Put Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised (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

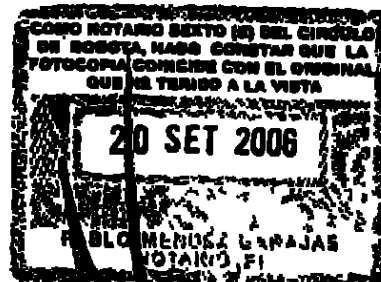


that constitute Callable/Puttable Shares with respect to which the Put has been properly exercised multiplied by the Put Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised without 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 P-1 from Moody's Investors Service, Inc ("Moody's") at the time of GSK gives notice of its intention to exercise the Call pursuant to Section C 4 of this Article IV, or (y) on or prior to the date any Call Notification is first sent or given, if GSK's short credit ratings are less than A-1 from S&P or less than P-1 from Moody's at the time that GSK gives its notice pursuant to Section C 4 of this Article IV (the "Call Price Deposit Date"), provided that the corporation shall have received the aggregate Call Price from GSK or Glaxo at least one Business Day prior to the Call Price Deposit Date Each holder of shares of Common Stock will be paid the Call Price for their shares of Common Stock within three Business Days following the surrender of the certificate or certificates representing such shares to the Depositary together with a properly executed letter of transmittal covering such shares, provided, however, the consideration payable to a holder an option warrant, right or other security described in Section 3 3 of the Governance Agreement shall be paid upon the date of conversion, exercise or exchange of such option, warrant, right or security The corporation's written instructions to the Depositary may provide that any 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,

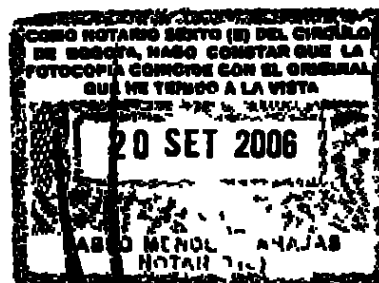


returned to the corporation and revert to the general funds of the corporation, after which return such holder shall have no claim against the Depositary but shall have a claim as an unsecured creditor against the corporation for the Call Price together with accrued and unpaid dividends to such redemption 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.



102

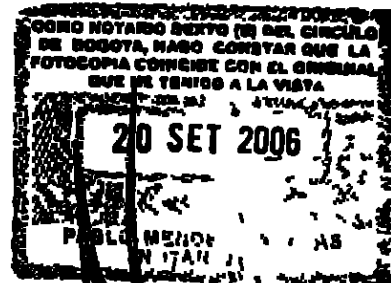
(v) The corporation shall only use the funds received by GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call or the Put, as the case may be

(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/Putable Shares until the end of the Put Period

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

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



12

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

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

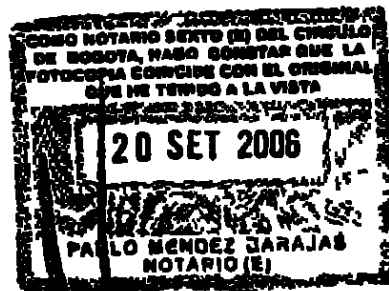
9 Legend Each certificate representing shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall bear the following legend

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

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

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

0185VF&11054924 11



(c) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50 1% or greater, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) that number of directors equal to one-third of the then total number of directors comprising the Board and (ii) that number of Independent Directors equal to one-half of the total number of Independent Directors

(d) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50 1% or greater, the authorized number of directors on the Board shall be no less than nine, or any greater number that is divisible by three

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

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

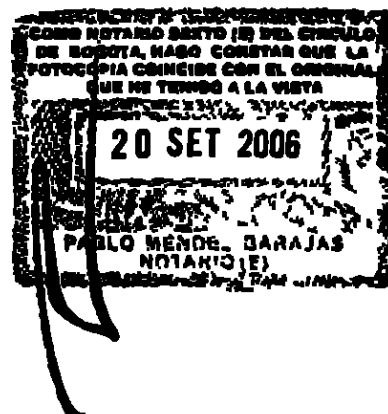
(a) "Affiliate" shall have the meaning ascribed to it in the Governance Agreement

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

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

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

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



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

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

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

(1) "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	<u>Put and Call Not Change in Control, Qualified Change in Control</u>
Transaction	

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

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

ARTICLE V

Except as otherwise provided in this Restated Certificate of Incorporation, in furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is



19

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

ARTICLE VI

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

ARTICLE VII

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

ARTICLE VIII

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

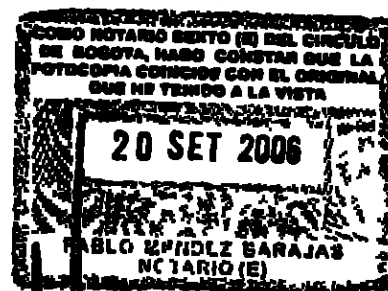
ARTICLE IX

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

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

ARTICLE X

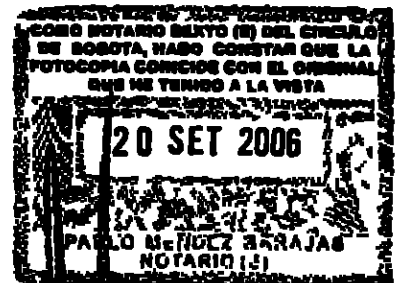
This corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Restated Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute and all rights conferred upon stockholders herein are granted subject to this reservation, provided that so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



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

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

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



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

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

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

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

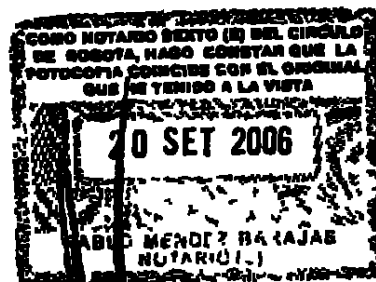
* * *

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

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

G:\SV\21754924\1

15



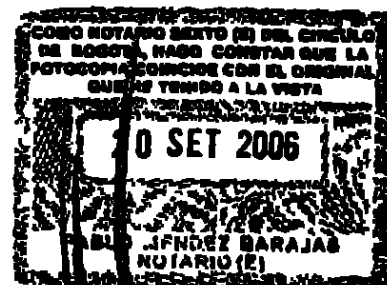
IN WITNESS WHEREOF, this Restated Certificate of Incorporation has been
executed by a duly authorized officer of this corporation on this 11th day of May, 2004

/s/ Rick E Winningham

Rick E Winningham

Chief Executive Officer

CONFIDENTIAL 1



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 publico

3 ha sido firmado por Barbara Bryant

4 actuando Notario Publico, 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

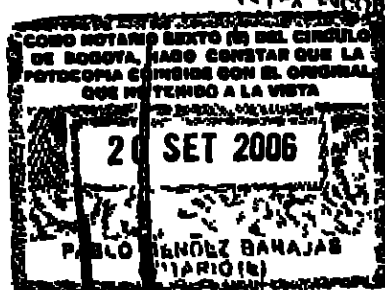
10 Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California

Kevin Shelley

TRADUCTOR OFICIAL
RENTUCCION 2177

[Firma]
UNTA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

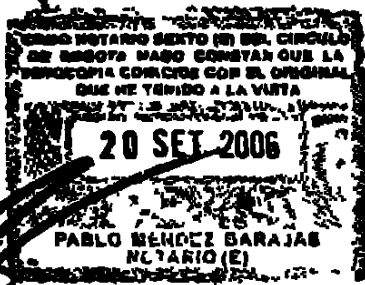
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1265838

20 SET 27 A 10 23

Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

UES
EFE DE LEGALIZACIONES
EJECUTA D C



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 Publico 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 actuo, firmó el documento

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

(firma ilegible)

Firma del Notario Publico

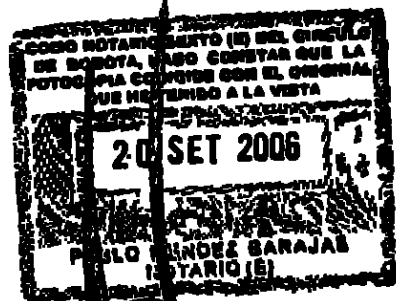
Barbara Bryant
 Comisión # 1274669
 Notario Publico - California
 Condado de San Mateo
 Mi Comisión Expira el 17 de septiembre de 2004

OPCIONAL

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

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento Poder - Colombia



Fecha del Documento N/A

Numero de Páginas 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba N/A

Competencia Relvindicada 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

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

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

CERTIFICADO

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

INADUPTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

[Signature]

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

3

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO DE DOWRY, HAGA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

20 SET 2006

PABLO ANTONIO BARAJAS
NOTARIO (S)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

26 FEB 2006
Anita Escobar
Firma de la
Presidencia de la
República

20 SET 27 A 10 24

20 SET 27 A 10 24
20 SET 27 A 10 24
20 SET 27 A 10 24



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 " SEGUN 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
040802122

AUTENTICACION 3300572
FECHA 08-17-04

Traducido segun 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, Republica de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



**CERTIFICADO DE INCORPORACION EXPRESADO DE NUEVO
DE**

THERAVANCE, INC

(Según las Secciones 242 y 245 de la

Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware)

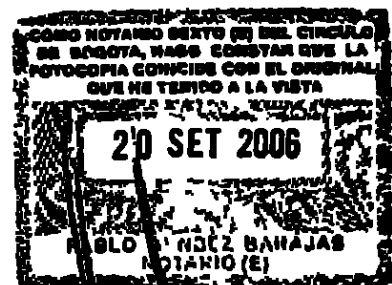
Theravance, Inc , una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las disposiciones de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware (la "Ley General de Corporaciones")

MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICA

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

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

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



ARTICULO I

El nombre de esta corporación es Theravance, Inc

ARTICULO II

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

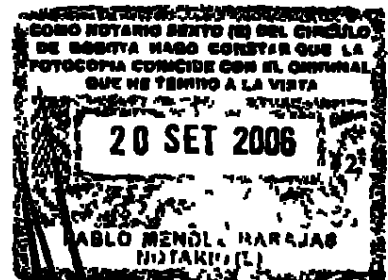
ARTICULO III

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

ARTICULO IV

A Clases de Acciones Esta corporación está autorizada para emitir tres clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Ordinanas", "Acciones Ordinarias Clase A" y "Acciones Prefendas" 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 Ordinanas, 13 900 000 de las acciones serán Acciones Ordinanas Clase A, y 5 000 000 acciones serán Acciones Prefendas, cada una con un valor a la par de \$0.01 por acción

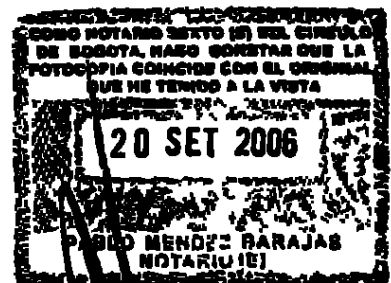
B Derechos, Preferencias y Restricciones de las Acciones Prefendas Las Acciones Prefendas autorizadas por este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series La Junta Directiva por el presente está autorizada, en la resolución o resoluciones adoptadas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



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

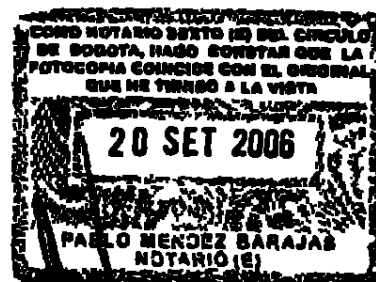
C Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A. Los derechos, preferencias, privilegios y restricciones otorgados e impuestos sobre las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A se expresan a continuación en esta Sección C de este Artículo IV(C)

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



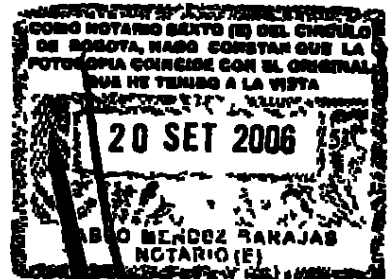
dividendos u otras distribuciones pagaderas en acciones de la corporación incluyendo, distribuciones según las separaciones o divisiones de las acciones de la corporación que ocurran después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias Clase A, únicamente acciones de las Acciones Ordinanas se pagarán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



3 Derechos de Votación Excepto segun se expresa en la Sección C 10 de este Artículo IV, las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinanas 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 Ordinanas 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 numero de acciones autorizadas de las Acciones Ordinanas y de las Acciones Ordinanas Clase A puede aumentarse o disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces en manos del publico) 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 publica inglesa ("Glaxo") y Glaxo Group Limited, una compañía de responsabilidad limitada organizada bajo las leyes de Inglaterra y Gales, según dicho acuerdo pueda ser enmendado de tiempo en tiempo (dicho acuerdo, según se enmiende de tiempo en tiempo, el "Acuerdo de Gobierno"), cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta entonces (según se definen a continuación en la Sección C 11 de este Artículo IV) pueden redimirse (la "Opción"), de los fondos legalmente disponibles de las mismas, al precio y en los términos y condiciones expresadas a continuación Según el Acuerdo de Gobierno, GSK debe informar a la Compañía, en el período entre el 1 de junio de 2007 y el 1 de julio de 2007, por escrito si desea ejercer la Opción desde la fecha del cierre del negocio el 1 de julio de 2007

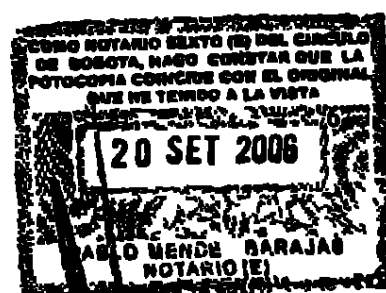


según esta Sección C 4 Si GSK no solicita la Opción, proporcionará la Fecha de Opción deseada en dicha notificación, fecha que no será posterior al 31 de julio de 2007 A la ocurrencia de la Opción según esta Sección 4, cada tenedor de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta recibirá el Precio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

(a) Precio de Opción El precio de Opción será de \$35 00 por acción de las Acciones Ordinarias que constituye una Acción con Opción de Compra/Opción de Venta (el "Precio de Opción"), sujeto a los ajustes de acuerdo con el parágrafo (c) de esta Sección 4

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

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



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

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

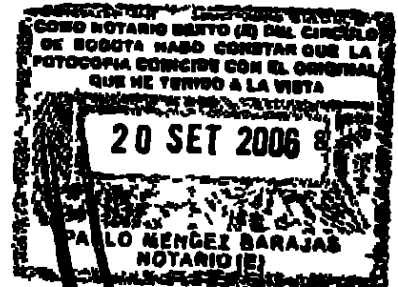


Opción") La corporación únicamente usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C 4

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

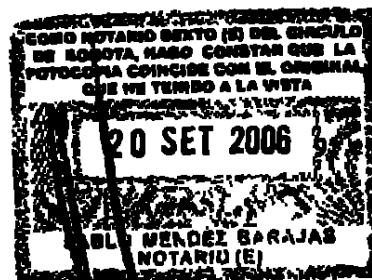
5 Opción de los Tenedores A menos que la Opción se haya ejercido previamente, durante el Periodo de Opción (según se define a continuación), cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la opción (la "Opción") de requerir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

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



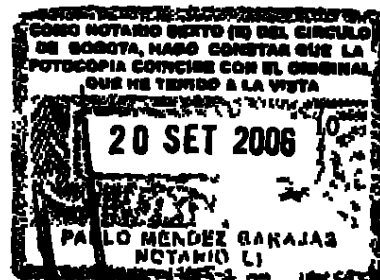
tendrá derecho a exigir que la corporación redima hasta el cincuenta por ciento (50%) de dichas acciones del tenedor de las Acciones Ordinarias por entrega de la Notificación de Opción (según se define a continuación) durante el Período de Opción a la corporación o al Depositario (según se define a continuación)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

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



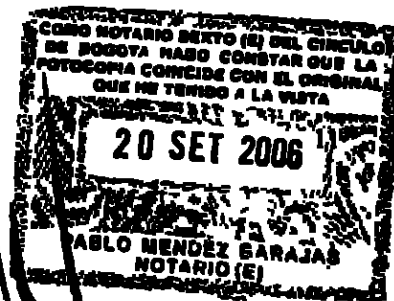
como sea oportuno después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia que dé origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha) Si la corporación no da la Notificación de Opción a los tenedores de las Acciones Ordinarias al menos diez días antes del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

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



inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara o paga en cualquier momento un dividendo sobre Acciones Ordinanas en efectivo, valores u otra propiedad fuera de las Acciones Ordinanas, 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 Ordinanas 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 Ordinanas 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 Ordinanas 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 Ordinanas que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de cada tenedor de dichas

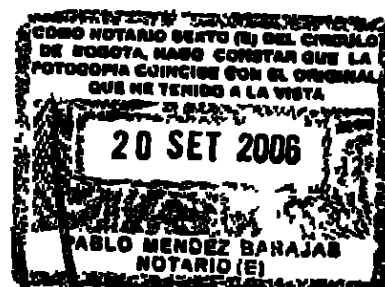


acciones al precio por acción igual al Precio de Opción. La corporación usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C 5. No obstante cualquier cosa contraria en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, en ningún caso la cantidad requerida que GSK debe pagar a la corporación y/o a los tenedores de Acciones Ordinarias en conexión con la Opción excederá \$525 000 000.

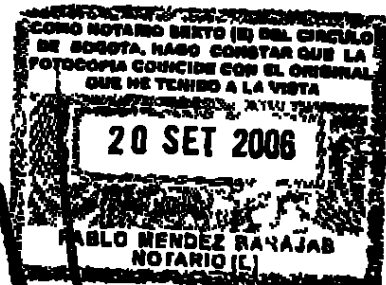
(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK, Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción (y cualquier otra cantidad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

6 Procedimientos

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

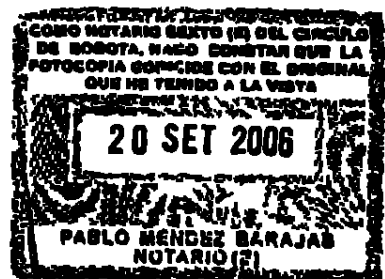


menos de A-1 de los servicios de Standard & Poor's Ratings Services ("S&P") y no menos de P-1 de Moody's Investors Service, Inc ("Moody's") en el momento en que GSK dé la notificación de su intención de ejercer la Opción según la Sección C 4 de este Artículo IV, o (y) en o antes de que la fecha de cualquier Notificación de Opción se envíe o dé primero, si las clasificaciones de crédito a corto plazo de GSK son menos que A-1 según S&P o menos que P-1 según Moody's en el momento en que GSK dé su notificación según la Sección C 4 de este Artículo IV (la "Fecha de Depósito del Precio de Opción"), siempre y cuando que la corporación haya recibido el Precio de Opción agregado de GSK o Glaxo al menos un Día Hábil antes de la Fecha de Depósito del Precio de Opción. A cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias se le pagará el Precio de Opción por sus acciones de Acciones Ordinarias dentro de los tres Días 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.

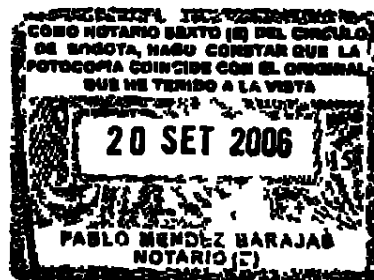
(ii) Oportunamente después del final del Período de Opción, la corporación depositará o hará que se deposite ante el Depositario los fondos y acciones en cantidades suficientes para pagar el Precio de Opción para todas las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida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



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

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

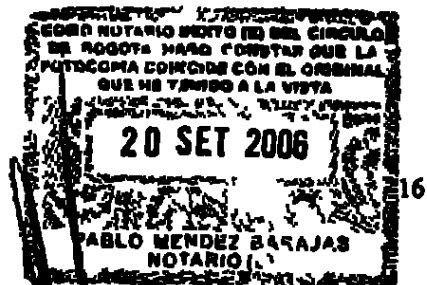
(iv) Las acciones de las Acciones Ordinarias para ser redimidas de cada accionista según la Opción o la Opción, según sea el caso, se redimirán pro-rata respecto al número de acciones representadas por cada certificado que tiene dicho accionista.



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

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

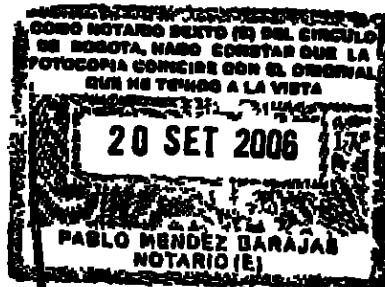
7 Incumplimiento A menos que la Opción se haya ejercido previamente, si, antes del último día del Período de Opción, (i) la corporación presentara una recurso voluntario de bancarrota, o buscara reorganización, para efectuar un plan u otro arreglo con acreedores o cualquier otra compensación bajo la 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 Período de Opción

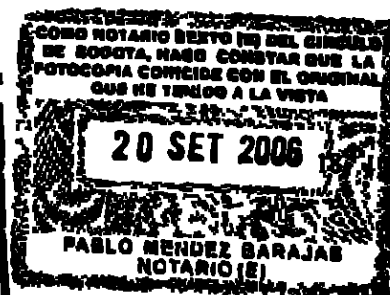
8 Conversión Opcional Cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de (i) la fecha de redención de las Acciones Ordinarias según la Opción o (ii) el cierre de negocios del último día del Período de Opción (en cualquier caso, la "Fecha de Terminación de las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

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



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

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



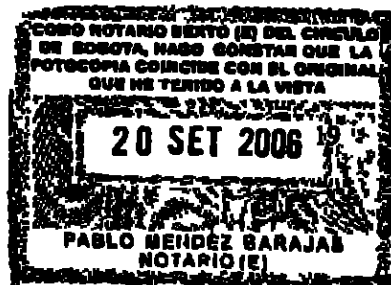
9 Leyenda Cada certificado que representa acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la siguiente leyenda

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

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

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

(b) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 35 1% o mayor y menor a 50 1% durante el Período Interino (según se define en el



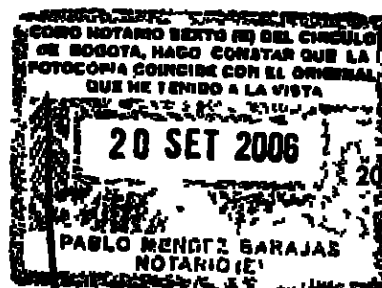
Acuerdo de Gobierno), los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director y (ii) que el número de Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) igual al Interés del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

(c) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50 1% o mayor, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tengan derecho a elegir (i) ese número de directores igual a una tercera parte del número total de directores que en ese momento conforman la Junta y (ii) ese número de Directores Independientes igual a la mitad del número total de Directores Independientes

(d) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50 1% o mayor, el número autorizado de directores en la Junta no será menor a nueve, o ningún número mayor que sea divisible por tres

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

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

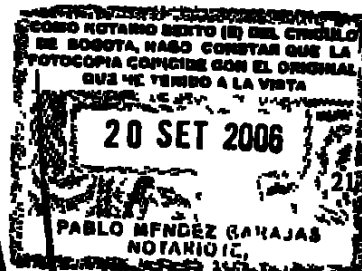


(a) "Afiliado" tendrá el significado adscrito a él en el Acuerdo de Gobierno

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

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

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



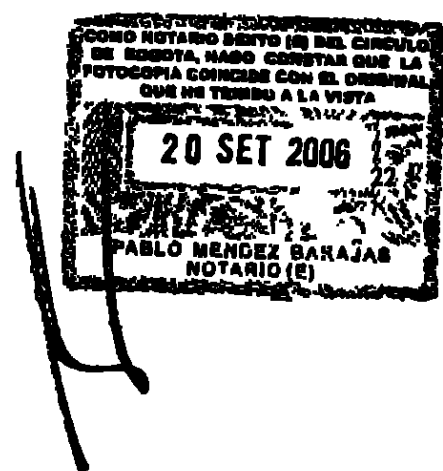
esta corporación, o (ii) una venta de todos o sustancialmente todos los activos de esta corporación

(e) "Depositario" significa el banco o fiduciaria que tiene capital combinado, excedente y ganancias no divididas de al menos \$500 000 000 que es designado por la corporación para que sirva como agente para el propósito de recibir certificados que representen las acciones de las Acciones Ordinarias al ejercicio de la Opción de Compra o de la Opción de Venta, según sea el caso, y distribuir el Precio de la Opción de Compra o el Precio de la Opción de Venta de ellas, según sea el caso

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

(g) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita de la corporación a los tenedores de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de (i) los derechos de dicho tenedor para ocasionar que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias durante el Período de Opción, (ii) la fecha del comienzo y terminación del Período de Opción, (iii) el Precio de Opción, (iv) la identidad y dirección del 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



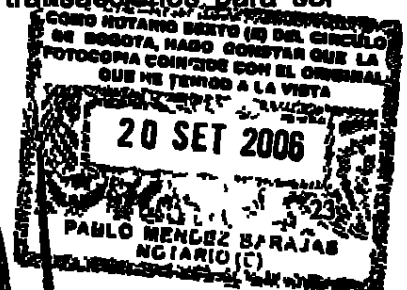
disponga en la Sección C 5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act o la ley Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act de 1976, siempre y cuando, que en el evento de aceleración del Período de Opción según la Sección C 7 de este Artículo IV, el Período de Opción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





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Superfuerza Regional S.100

52

Expediente No		061 01257	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	x 2	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

contiene arte final

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P-192-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplica, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/011393	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/04/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 07/04/2004
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 4 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 Canilla No 1

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Canilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Canilla 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 Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional presentar comentarios a esta Autoridad

6. 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

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención

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

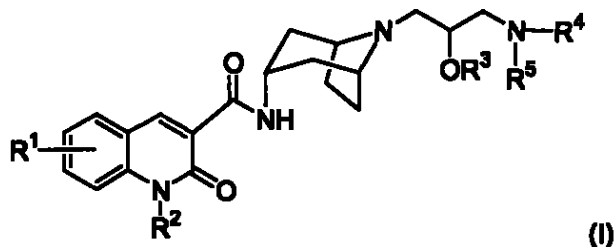
58

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

 Solicitud internacional No
PCT/US2005/011393

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

La invención provee nuevos compuestos quinolinona-carboxamida de fórmula (I) agonistas del receptor 5HT₄. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, el uso de tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor 5-HT₄, y procesos e intermediarios útiles para preparar dichos compuestos.



donde

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄

R² es alquilo C₃₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃

R⁴ es -S(O)₂R⁶ o -C(O)R⁷

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquilo C₂₋₃ sustituido con -OH o alcoxi C₁₋₃ o

-CH₂-piridilo

R⁶ es alquilo C₁₋₃

o R⁵ y R⁶ tomados en conjunto forman un alquilenilo C₃₋₄, y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o piridilo o una sal, solvato o esteroisómero del mismo farmacéuticamente aceptable

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/011393

A CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D451/04 A61K31/46 A61P1/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol 49, no 1, 2001, páginas 29-39, XP009048946 ver compuestos 12a-38a y el documento completo	1-27
Y	WO 03/057688 A (PFIZER PHARMACEUTICALS INC, UCHIDA, CHIKARA, MIHARA, SACHIKO, MORITA,) 17 de Julio de 2003 (2003-07-17) ver definiciones de R6 como alquilo C1-C10 sustituido con hasta 3 sustituyentes y definiciones de R11 y R12, R7 y R8	1-27
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 46, no 3, 2003, páginas 319-344, XP002330746 citado en la solicitud ver el documento completo, especialmente página 320, columna derecha, último párrafo	1-27
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica & documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 14 de Junio de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 22/06/2005
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31 70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Scruton-Evans, I

PATENT CO-OPERATION TREATY

57 61

RECEIVED
JUN 24 2005
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	22/06/2005
Applicant's or agent's file reference P-192-PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2005/011393	International filing date (day/month/year) 06/04/2005
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 48)

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

Where? Directly to the International Bureau of WIPO 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland Facsimile No. (41-22) 740 14.35

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

2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect 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 20 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

Procedural 7/22/05

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 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Article 19/mand shalos
Federico Bonomelli

Written opinion 9/22/05

60

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 285(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.

64

59

()

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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

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

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

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

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

Consequences 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 Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-192-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable Item 5 below	
International application No PCT/US2005/011393	International filing date (day/month/year) 06/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/04/2004
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 4 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.

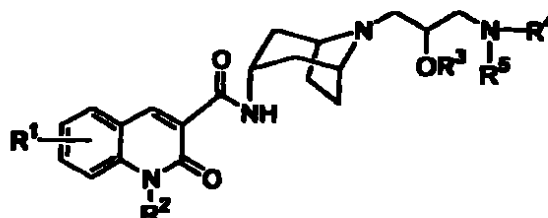
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2005/011393

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides novel quinolinone carboxamide 5 HT4 receptor agonist compounds of formula (I). The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, the use such compounds to treat diseases associated with 5 HT4 receptor activity, and processes and intermediates useful for preparing such compounds



(I)

wherein

R¹ is hydrogen, halo, hydroxy, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy;

R² is C₃₋₄alkyl, or C₃₋₄cycloalkyl,

R³ is hydrogen or C₁₋₃alkyl,

R⁴ is -S(O)₂R⁶ or -C(O)R⁷,

R⁵ is hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₂alkyl substituted with -OH or C₁₋₃alkoxy, or -CH₂-pyridyl,

R⁶ is C₁₋₃alkyl,

or, R⁵ and R⁶ taken together form C₃₋₄alkylenyl, and

R⁷ is hydrogen, C₁alkyl, or pyridyl,

or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof

Intern. Application No
PCT/US2005/011393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/04 A61K31/46 A61P1/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol 49, no 1, 2001, pages 29-39, XP009048946 see compounds 12a-38a and whole document	1-27
Y	WO 03/057688 A (PFIZER PHARMACEUTICALS INC, UCHIDA, CHIKARA, MIHARA, SACHIKO, MORITA,) 17 July 2003 (2003-07-17) see definitions of R6 as C1-C10 alkyl substituted with up to 3 substituents and definitions of R11 and R12, R7 and R8	1-27
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 46, no 3, 2003, pages 319-344, XP002330746 cited in the application see whole document, especially page 320, rh column, last paragraph	1-27

☐ 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.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June 2005

Date of mailing of the international search report

22/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/011393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03057688	A	17-07-2003	
		AU 2002353403 A1	24-07-2003
		BR 0300018 A	09-09-2003
		CA 2415591 A1	07-07-2003
		EP 1325921 A2	09-07-2003
		WO 03057688 A2	17-07-2003
		JP 2003212868 A	30-07-2003
		MX PA03000145 A	15-07-2003
		US 2003207875 A1	06-11-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

27 de Octubre de 2005 (27 10 2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/100350 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
A61K 31/46 A61P 1/00

C07D 451/04

(74) Agentes HAGENAH, Jeffrey, A. et al Theravance, Inc 901 Gateway Boulevard South San Francisco California 94080 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional

PCT/US2005/011393

(22) Fecha de Registro Internacional 6 de Abril de 2005 (06.04 2005)

(25) Idioma de registro

Inglés

(26) Idioma de Publicación

Inglés

(30) Información de Prioridad

60/560,076

7 de Abril de 2004 (07.04 2004)

US

(63) Relacionado por continuación (CON) o continuación en parte (CIP)
con la aplicación más antigua

US

Presentada el

60/560,076 (CIP)

7 de Abril de 2004 (07.04 2004)

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente)
MARQUESS, Daniel [GB/US] 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay CA 94019 (US) FATHEREE, Paul, R. [US/US] 921 Minnesota Street, San Francisco, CA 94107 (US) TURNER, Derek, S. [US/US] 804 Fell Street, San Francisco CA 94117 (US). LONG, Daniel D. [GB/US] 3855 21 st Street #3 San Francisco, CA 94114 (US). CHOI, Seok-Ki [KR/US] 525 Embarcadero Road Palo Alto, CA 94301 (US). GOLDBLUM, Adam, A. [US/US] 505 Molino Drive San Francisco, CA 94127 (US). GENOV, Daniel [BG/US] 888 O Farrell Street Apt. W 405 San Francisco, CA 94109 (US)

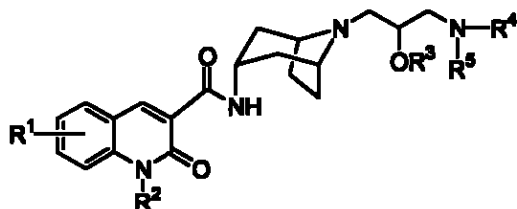
(81) Estados Designados (nacionales) (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG AL, AM AT, AU AZ, BA, BB BG BR, BW BY BZ, CA, CH CN CO CR, CU CZ, DE, DK, DM DZ, EC, EE, EG ES FI, GB GD, GE GH GM HR, HU ID, IL, IN IS JP KE, KG KM KP KR, KZ, LC LK, 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, SI, SM SY TJ TM TN TR, TT TZ, UA, UO US (Patente), UZ, VC VN YU ZA, ZM ZW

(84) Estados Designados (regionales) (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), Eurasíatica (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM) Patente Europea (AT BE BG CH CY CZ, DE, DK EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU IE, 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)

Publicado

con Reporte de búsqueda internacional.

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

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

(I)

(57) Resumen La invención provee nuevos compuestos quinolinona-carboxamida de fórmula (I) agonistas del receptor 5HT₄. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, el uso de tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con la actividad del receptor 5-HT₄, y procesos e intermediarios útiles para preparar dichos compuestos donde R¹ es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, R² es alquilo C₃₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R⁴ es -S(O)₂ R⁶ o -C(O) R⁷, R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquilo C₂₋₃ sustituido con -OH o alcoxi C₁₋₃ o -CH₂-piridilo, R⁶ es alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶ tomados en conjunto forman un alquilenilo C₃₋₄, y R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o piridilo o una sal, solvato o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

9
65

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 October 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/100350 A1

(51) International Patent Classification C07D 451/04
A61K 31/46 A61P 1/00

Mohimo Drive San Francisco CA 94127 (US). GENOV
Daniel [BG/US] 888 O'Farrell Street, Apt W405 San
Francisco CA 94109 (US).

(21) International Application Number
PCT/US2005/011393

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

(22) International Filing Date 6 April 2005 (06.04.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/560,076 7 April 2004 (07.04.2004) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application.
US 60/560,076 (CIP)
Filed on 7 April 2004 (07.04.2004)

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

(72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (for US only) MARQUESS,
Daniel [GB/US] 2037 Touraine Lane Half Moon
Bay CA 94019 (US). FATHEREE, Paul, R. [US/US]
921 Minnesota Street, San Francisco CA 94107 (US)
TURNER, Derek, S. [US/US] 804 Fell Street, San Fran-
cisco, CA 94117 (US) LONG, Daniel, D. [GB/US] 3855
21st Street #3 San Francisco CA 94114 (US). CHOI
Seok-Ki [KR/US] 525 Embarcadero Road, Palo Alto,
CA 94301 (US). GOLDBLUM, Adam, A [US/US] 505

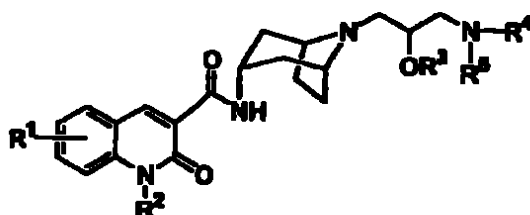
(81) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM
AT AU AZ, BA BB BG BR, BW BY BZ, CA CH CN
CO CR, CU CZ, DE, DK DM DZ, EC EE, EG ES, FI
GB GD GH, GI GM GR HU ID II IN IS, JP KE,
KG, KM KP KR KZ, LC, LK LR, LS, LT LU LV MA,
MD MG MK MN MW MX MZ, NA NI NO NZ, OM
PG, PH PL, PT RO, RU SC, SD SE, SG, SK SI, SM 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 KI, LS MW MZ, NA SD SI, 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 IL, IS IT IT 1 U MC NL, PL, PT RO
SE, SI SK TR), OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN
GQ, GW MI MR NR, SN TD TO)

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: QUINOLINONIL-CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS 5 HT₄ RECEPTOR AGONISTS



(I)

salt or solvate or stereoisomer thereof

(57) Abstract The invention provides novel quinolone-car-
boxamide 5 HT₄ receptor agonist compounds of Formula (I). The
invention also provides pharmaceutical compositions comprising
such compounds, the use such compounds to treat diseases
associated with 5-HT₄ receptor activity and processes and
intermediates useful for preparing such compounds. Wherein
R¹ is hydrogen, halo, hydroxy, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy R² is
C₁₋₄ alkyl or C₂₋₆ cycloalkyl R³ is hydrogen or C₁₋₃ alkyl R⁴ is
—S(O)₂ R⁶ or —C(O)R⁷ R⁵ is hydrogen, C₁₋₃ alkyl C₂₋₃ alkyl
substituted with —OH or C₁₋₃ alkoxy or —CH₂—pyridyl R⁶ is C₁₋₃
alkyl or R⁵ and R⁶ taken together from C₃₋₄ alkylenyl and R⁷ is
hydrogen, C₁-alkyl or pyridyl or pharmaceutically-acceptable

68

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para

HAGENAH, Jeffrey A
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de AméricaFecha de envío por correo (día/mes/año)
02 de Noviembre de 2005 (02 11 2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
P-192-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/011393Fecha de registro Internacional (día/mes/año)
6 de Abril de 2005 (06 04 2005)

3 Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con

☒ el solicitante☒ el inventor☐ el agente☐ el representante comúnNombre y Dirección
TURNER, Derek, S
804 Fell Street
San Francisco, CA 94117
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

No Teléfono

No Facsímil

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 residenciaNombre y Dirección
TURNER, Derek, S
193B Warren Drive
San Francisco, CA 94131
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

No Teléfono

No Facsímil

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

Facsímil No +41 22 338 7090

Funcionario autorizado
Stéphane GASPAIS

Teléfono No (41-22) 338 8149

PATENT COOPERATION TREATY

67

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, CA 94080
United States of America

RECEIVED

NOV 15 2005

THERAVANCE, INC
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year)

02 November 2005 (02 11 2005)

Applicant's or agent's file reference

P-192-PCT

International application No.

PCT/US2005/011393

International filing date (day/month/year)

06 April 2005 (06 04 2005)

IMPORTANT NOTIFICATION

1 The following indications appeared on record concerning



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

TURNER, Derek, S
804 Fell Street
San Francisco, CA 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, Derek, S
193B Warren Drive
San Francisco, CA 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 International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other

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

Facsimile No. +41 22 338 7090

Authorized officer

Stéphane GASPAIS

Telephone No. (41 22) 338 8148

70

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)Fecha de envío por correo (día/mes/año)
02 de Noviembre de 2005 (02 11 2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
P-192-PCTSolicitud Internacional No
PCT/US2005/011393

Para

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

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro Internacional (día/mes/año)
6 de Abril de 2005 (06 04 2005)

2 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 21 st Street #3
San Francisco, CA 94114
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
GBPaís de Residencia
US

No Teléfono

No Facsímil

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 21 st Street
San Francisco, CA 94114
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
GBPaís de Residencia
US

No Teléfono

No Facsímil

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

Facsímil No +41 22 338 7090

Funcionario autorizado
Stéphane GASPAIS

Teléfono No (41-22) 338 8149

PATENT COOPERATION TREATY

69 5

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To

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

RECEIVED

NOV 23 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year)

02 November 2005 (02 11 2005)

Applicant's or agent's file reference

P 192-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2005/011393

International filing date (day/month/year)

06 April 2005 (06 04 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 Street #3
San Francisco, CA 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 Street
San Francisco, CA 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 International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other

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

Facsimile No. +41 22 338 7090

Authorized officer

Stéphane GASPAIS

Telephone No. (41-22) 338 8149

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO

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

Para

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

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
02 de Agosto de 2005 (02 08 2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-192-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/011393

Fecha de registro Internacional (día/mes/año)
6 de Abril de 2005 (06 04 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 CA 94308
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad

País de Residencia

No Teléfono

No Facsímil

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

País de Residencia

No Teléfono

No Facsímil

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 WIP
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No +41 22 338 7090

Funcionario autorizado
Christina PARIANOU

Teléfono No (41-22) 338 9999

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

AUG 11 2005

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

HAGENAH, Jeffrey, A
Theravance, Inc
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of AmericaNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

02 August 2005 (02 08 2005)

Applicant's or agent's file reference

P-192-PCT

International application No.

PCT/US2005/011393

International filing date (day/month/year)

06 April 2005 (06 04 2005)

IMPORTANT NOTIFICATION

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, CA 94306
United States of America

State of Nationality

State of Residence

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

State of Residence

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

Facsimile No. +41 22 338 7090

Authorized officer

Christina PARIANOU

Telephone No. (41 22) 338 9899

**LA OFICINA INTERNACIONAL DE
LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL (OMPI)**

En referencia a la Solicitud de Patente de

THERAVANCE, INC

Solicitud Internacional No PCT/US2005/011393

Fecha de Presentación Internacional Abril 6, 2005 (06 04 2005)

Para **COMPUESTOS DE QUINOLINA-CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR 5-HT4**

**SOLICITUD DE CAMBIO DE NACIONALIDAD PARA SOLICITANTE / INVENTOR BAJO
LA REGLA 92^{ba} DEL PCT**

Oficina Internacional de la OMPI

34 chemin des Colombettes

Geneva

SUIZA

Señor

Por medio de la presente, se solicita el registro del cambio de nacionalidad para el Solicitante/Inventor Daniel GENOV bajo la regla 92^{ba} del PCT, en la Solicitud Internacional mencionada

Favor cambiar su nacionalidad a Estados Unidos de América

En caso que la Oficina Internacional tenga cualquier inquietud, se agradece comunicación con el agente designado para los solicitantes, vía telefónica o mediante un facsimil

Respetuosamente,

THERAVANCE, INC

Fecha Septiembre 6, 2006

Por Firma ilegible

Roberta P Saxon

Registro No 43,087

THERAVANCE, INC

901 Gateway Boulevard

South San Francisco, CA 94080

Tel (650) 808-6000, Fax (650) 808-6078

28

51
73

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

In re Patent Application of
THERAVANCE, INC

International Application No **PCT/US2005/011393**

International Filing Date. **06 April 2005 (06 04 2005)**

For **QUINOLINONE-CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS 5-HT4 RECEPTOR
AGONISTS**

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

International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
Geneva
SWITZERLAND

Sir

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

Please change her nationality to **United States of America**

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

Respectfully submitted,
THERAVANCE, INC

Date September 6, 2006

By 
Roberta P Saxon
Registration No 43,087

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

68

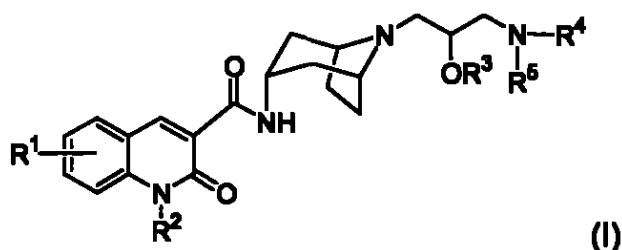
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

/

R2

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de formula (I)



en donde

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

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

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R^4 es $-S(O)_2R^6$ o $-C(O)R^7$,

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_1 , o $-CH_2-$ pindilo,

R^6 es alquilo C_{1-3} ,

o, R^5 y R^6 tomados juntos forman alquilenilo C_{3-4} , y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o pindilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo

2 El compuesto de la Reivindicación 1 en donde

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} , o $-CH_2-$ pindilo, y

R^6 es alquilo C_{1-3}

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

4 El compuesto de la Reivindicación 2, en donde R^2 es alquilo C_{3-4}

5 El compuesto de la Reivindicación 2, en donde R^4 es $-S(O)_2R^6$

76

- 6 El compuesto de la Reivindicación 5 en donde R^4 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
- 7 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$
- 8 El compuesto de la Reivindicación 7 en donde R^7 es hidrógeno o metilo
- 9 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde R^5 es hidrógeno o metilo
- 10 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde
 R^1 es hidrógeno,
 R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ,
 R^3 es hidrógeno,
 R^4 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$,
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,
 R^6 es alquilo C_{1-3} , y
 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}
- 11 El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-hidroxi-}3\text{-(metanosulfonil-metil-amino)propil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-metoxi-}3\text{-(metanosulfonil-metil-amino)propil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[3\text{-(metanosulfonil-piridin-3-ilmetil-amino)-}2\text{-metoxipropil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-hidroxi-}3\text{-metanosulfonilamino}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

69

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(metanosulfonil-pindin-3-ilmetil-amino)-2-hidroxi-*propil*]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-[metil-(pindin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-[(pindin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-metoxi-3-[metil-(pindin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-pindin-3-ilmetil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-acetilamino-2-hidroxi-*propil*]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxiopropil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[3-(formil-metil-amino)-2-hidroxiopropil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[3-formilamino-2-hidroxiopropil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxiopropil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-3-(formil-metil-amino)-2-hidroxiopropil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 5-bromo-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-etilamino)propil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

{{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-2-isotiazolidinil)propil]-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros del mismo

12 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona de

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(formil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(formil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros del mismo

13 El compuesto de la Reivindicación 12, en donde el compuesto se selecciona de

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros del mismo

14 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable

15 Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para uso en terapia

16 El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento

17 El uso de la Reivindicación 16, en donde el medicamento es para el tratamiento de una condición médica en un mamífero, asociada con la actividad del receptor 5-HT₄

18 El uso de la Reivindicación 17 en donde la enfermedad o condición es un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal

19 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 13

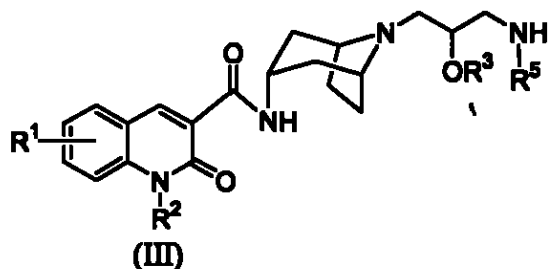
20 El método de la Reivindicación 19, en donde la condición médica se selecciona del grupo que consiste de síndrome de intestino irritable, constipación crónica, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis, íleo post-operatorio, pseudo-obstrucción intestinal, y tránsito retardado inducido por fármaco

21 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 13

22 El método de la Reivindicación 21, en donde el trastorno de motilidad reducida se selecciona del grupo que consiste de constipación crónica, síndrome de intestino irritable con constipación predominante, gastroparesis diabética e idiopática, y dispepsia funcional

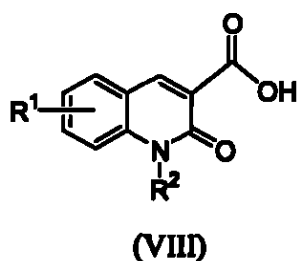
23 Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, el proceso comprende

(a) la reacción de un compuesto de formula (III)

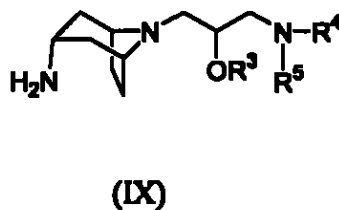


con compuesto de la formula $L-R^4$ en donde L es un grupo saliente, o $L-R^4$ representa $HO-C(O)R^7$, o

(b) la reacción de un compuesto de formula (VIII)

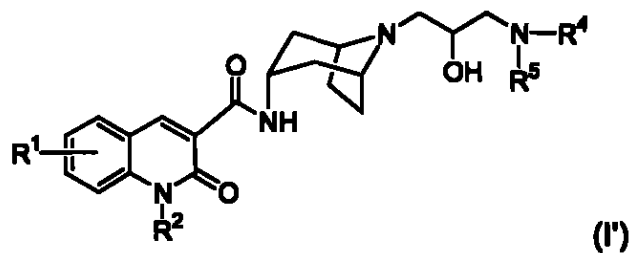


con un compuesto de formula (IX)

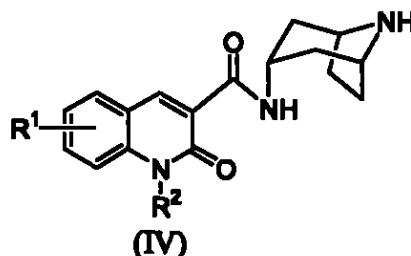


para dar un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo

24 Un proceso para preparar un compuesto de formula (I'),



en donde R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 se definen como en la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo, el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (XI)

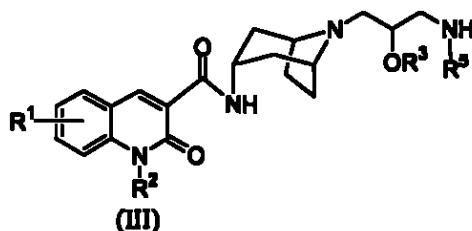


(XI)

para dar un compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo

25 El producto preparado mediante el proceso de la Reivindicación 23 o Reivindicación 24

26 Un compuesto de fórmula (III)



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} ,

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R^4 es $-S(O)_2R^6$ o $-C(O)R^7$, y

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} , o $-CH_2-$ piridilo,

o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo

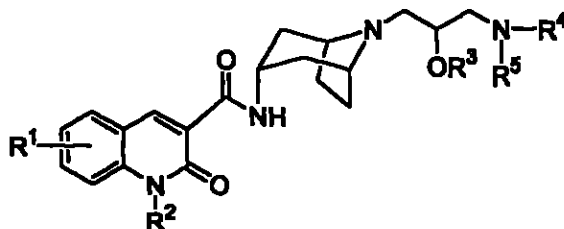
27 Un método para estudiar un sistema o muestra biológica que comprende un receptor 5-HT₄, el método comprende

(a) contactar el sistema o muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, y

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

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_{3-4} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl,

R^3 is hydrogen or C_{1-3} alkyl,

10 R^4 is $-S(O)_2R^6$ or $-C(O)R^7$,

R^5 is hydrogen, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkyl substituted with $-OH$ or C_{1-3} alkoxy, or $-CH_2$ -pyridyl,

R^6 is C_{1-3} alkyl,

or, R^5 and R^6 taken together form C_{3-4} alkylenyl, and

15 R^7 is hydrogen, C_{1-3} alkyl, or pyridyl,

or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof

2 The compound of Claim 1 wherein

R^5 is hydrogen, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkyl substituted with $-OH$ or C_{1-3} alkoxy, or

20 $-CH_2$ -pyridyl, and

R^6 is C_{1-3} alkyl

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

25 4 The compound of Claim 2 wherein R^2 is C_{3-4} alkyl

5 The compound of Claim 2 wherein R^4 is $-S(O)_2R^6$

6 The compound of Claim 5 wherein R^4 is $-S(O)_2CH_3$

- 7 The compound of Claim 2 wherein R^4 is $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$
- 8 The compound of Claim 7 wherein R^7 is hydrogen or methyl.
- 5 The compound of Claim 2 wherein R^5 is hydrogen or methyl.
- 10 The compound of Claim 2 wherein
 R^1 is hydrogen,
 R^2 is C_{3-4} alkyl or C_{4-5} cycloalkyl,
 R^3 is hydrogen,
 R^4 is $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ or $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$,
 R^5 is hydrogen or C_{1-3} alkyl,
 R^6 is C_{1-3} alkyl, and
 R^7 is hydrogen or C_{1-3} alkyl
- 15 The compound of Claim 1 wherein the compound is selected from
1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
20 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-methoxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(methanesulfonyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-2-methoxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
25 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hydroxy-3-methanesulfonylamino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(methanesulfonyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
30 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,

- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hydroxy-3-[methyl-(pyridine-4-carbonyl)amino]propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hydroxy-3-[(pyridine-4-carbonyl)amino]propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 5 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetyl-methyl-amino)-2-methoxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-methoxy-3-[methyl-(pyridine-4-carbonyl)amino]propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 10 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-2-methoxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-acetylamino-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 15 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(formyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-formylamino-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 20 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(acetyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(formyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 25 5-bromo-1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hydroxy-3-(methanesulfonyl-ethylamino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 30 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hydroxy-3-(methanesulfonylamino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide, and
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hydroxy-3-(1,1-dioxo-2-isothiazolidinyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide, and

pharmaceutically-acceptable salts and solvates and stereoisomers thereof

- 12 The compound of Claim 2 wherein the compound is selected from
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-
- 5 hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-
- hydroxy-3-(methanesulfonylamino)propyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-
- hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 10 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-
- hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-
- (acetyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-
- 15 (formyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-
- (acetyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-
- (formyl-methyl-amino)-2-hydroxypropyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 20 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolinone-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-
- 2-hydroxy-3-(methanesulfonylamino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide, and
- pharmaceutically-acceptable salts and solvates and stereoisomers thereof

- 13 The compound of Claim 12 wherein the compound is selected from
- 25 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-
- hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-
- hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-
- 30 hydroxy-3-(methanesulfonyl-methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide,
- 1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-
- hydroxy-3-(methanesulfonylamino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl} amide, and
- pharmaceutically-acceptable salts and solvates and stereoisomers thereof

14 A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of any one of Claims 1 to 13 and a pharmaceutically acceptable carrier

5

15 A compound as claimed in any one of Claims 1 to 13 for use in therapy

16 Use of a compound of any one of Claims 1 to 13 for manufacture of a medicament.

10

17 The use of Claim 16 wherein the medicament is for the treatment of a medical condition in a mammal associated with 5-HT₄ receptor activity

18 The use of Claim 17 wherein the disease or condition is a disorder of reduced motility of the gastrointestinal tract

15

19 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 13

20

20 The method of Claim 19 wherein the medical condition is selected from the group consisting of irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional dyspepsia, delayed gastric emptying, gastroesophageal reflux disease, gastroparesis, post-operative ileus, intestinal pseudo-obstruction, and drug-induced delayed transit.

25

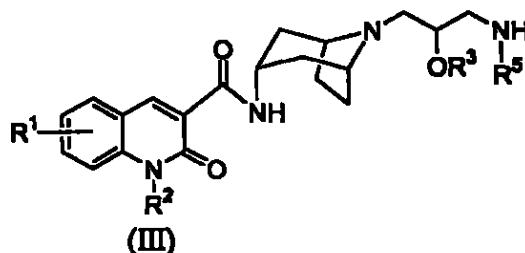
21 A method of treating a disorder of reduced motility of the gastrointestinal tract in a mammal, the method comprising administering to the mammal, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically-acceptable carrier and a compound of any one of Claims 1 to 13

30

22 The method of Claim 21, wherein the disorder of reduced motility is selected from the group consisting of chronic constipation, constipation-predominant irritable bowel syndrome, diabetic and idiopathic gastroparesis, and functional dyspepsia

5 23 A process for preparing a compound of any one of Claims 1 to 13, the process comprising

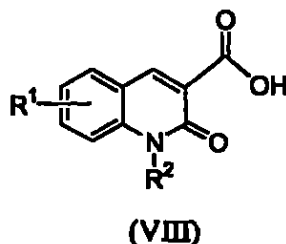
(a) reacting a compound of formula (III)



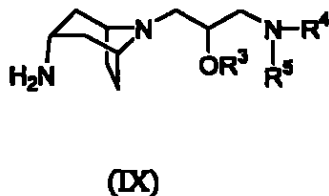
with compound of the formula $L-R^4$ wherein L is a leaving group, or $L-R^4$ represents

10 $HO-C(O)R^7$, or

(b) reacting a compound of formula (VIII)



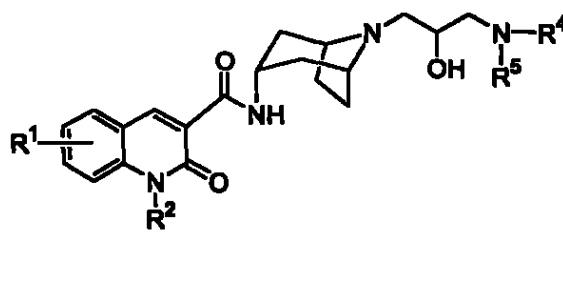
with a compound of formula (IX)



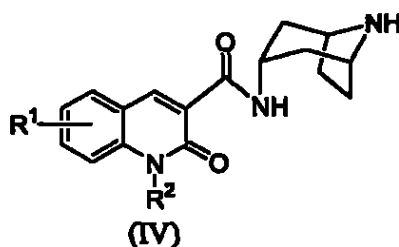
15 to provide a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof

91

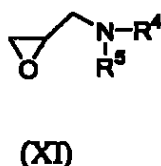
24 A process for preparing a compound of formula (I),



wherein R^1 , R^2 , R^4 , and R^5 are defined as in Claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof, the process comprising reacting a compound of formula (IV)



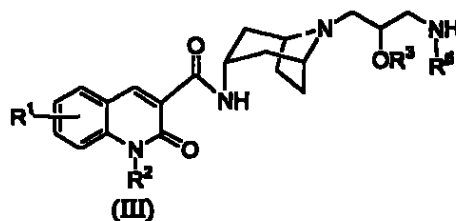
or a salt thereof with a compound of formula (XI)



10 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 23 or Claim 24

15 26 A compound of formula (III)



wherein

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

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

94

92

- R^3 is hydrogen or C_{1-3} alkyl,
 R^4 is $-S(O)_2R^6$ or $-C(O)R^7$, and
 R^5 is hydrogen, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkyl substituted with $-OH$ or C_{1-3} alkoxy, or
 $-CH_2-$ pyridyl,
5 or a salt or stereoisomer or protected derivative thereof
- 27 A method of studying a biological system or sample comprising a 5-HT₄ receptor, the method comprising
(a) contacting the biological system or sample with a compound of any one of
10 Claims 1 to 13, and
(b) determining the effect caused by the compound on the biological system or sample.

98

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para ver forma PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis 1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																								
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No PCT/US2005/011393	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06 04 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07 04 2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D451/04, A61K31/46, A61P1/00																										
Solicitante THERAVANCE, INC																										
1 Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 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 661bis(b) que no se consideraran las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3 Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			☒	Casilla No I	Bases de la opinión	☐	Casilla No II	Prioridad	☒	Casilla No III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No I	Bases 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, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Scruton-Evans, I Teléfono No +49 89 2399-8272																								

94

Casilla No. I Bases de la opinión

- 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

93

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 19-22, 27

porque

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 19-22, 27 sólo con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*)
ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos
- ☐ 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 la hoja separada para más detalles

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/011393

96

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

1 Declaración

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 1-27
	No	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1-27
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones 1-18, 23-26
	No	Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

9

Re Item III

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

Esta Autoridad considera que la materia objeto de las reivindicaciones 19-22, 27 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67 1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Declaración razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, referencias y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda son referidos en este comunicado

D1 CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol 49, no 1, 2001, páginas 29-39, XP009048946

D2 WO 03/057688 A (PFIZER PHARMACEUTICALS INC, UCHIDA, CHIKARA, MIHARA, SACHIKO, MORITA,) Julio 17, 2003 (2003-07-17)

D3 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 46, no 3, 2003, páginas 319-344, XP002330746

Con respecto al requisito de novedad (Artículo 33(2) del PCT), los compuestos de la reivindicación 1 y los intermediarios de la reivindicación 26 difieren de aquellos de D1 (ver compuestos 12a-38a) y D3 (ver compuestos 4) en la naturaleza del sustituyente $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHR}_5$, y de D2 en el grupo quinolinona. En consecuencia, se está cumpliendo con el Artículo 33(2) del PCT.

Con respecto al requisito de nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), los compuestos de fórmula I de la presente solicitud están descritos como antagonistas 5HT₄. Varios ejemplos han sido preparados, y una

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/011393

indicación del rango de actividad para los compuestos está dada en las páginas 61, 63, 64, 66, 67 y 68 D3 describe varios compuestos con la misma actividad cualitativa que la de los compuestos de la presente solicitud, y menciona de manera específica, compuestos de fórmula 4 En D3 se hace referencia a D1, un documento que explora derivados de 2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinacarboxamida como antagonistas del receptor 5HT4 En D1, se detalla el efecto del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno del 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il (ver compuestos 12a-38a) La persona versada en la materia, al enfrentarse con el problema de proveer compuestos nuevos adicionales con la actividad deseada encontraría entonces suficiente incentivo en las enseñanzas de D1 para preparar compuestos como en 12a, pero con diferentes grupos R D2 es un documento que revela compuestos con la misma actividad cualitativa, pero con un heterociclo diferente En D2, la naturaleza del sustituyente R₆ del átomo de nitrógeno (R₆ y R₇ pueden combinarse para formar un puente C₂) es muy variada, incluyendo la posibilidad de un grupo alquilo C₁-C₁₂, con hasta 3 sustituyentes escogidos del grupo conformado por OH y NR₁₁SO₂R₁₂, entre otros De esta manera, en la búsqueda de diferentes grupos para introducirlos sobre el átomo de nitrógeno, se cree que la persona versada en la materia habría considerado tales grupos al estar descritos de manera general en D2, y habría combinado las enseñanzas de D1 y D2 para llegar a los compuestos de la presente solicitud, esperando que ellos tuvieran por lo menos la actividad cualitativa requerida El problema de la presente solicitud es entonces ser vista como proveedora de nuevos compuestos adicionales con ventajas inesperadas sobre el arte previo D1, y en ausencia de cualquier evidencia de tales ventajas, no puede considerarse que se cumplen los lineamientos del Artículo 33(3) del PCT En cuanto a los Intermedios de la reivindicación 26 (donde R₄ es H), un reconocimiento del nivel inventivo dependería de los compuestos finales de la reivindicación 1

Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 19-22, 27 acerca de la aplicabilidad industrial, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico Sin embargo, puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/011393

International filing date (day/month/year)
06 04 2005

Priority date (day/month/year)
07 04 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D451/04 A61K31/46, A61P1/00

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
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Scruton-Evans I
Telephone No +49 89 2399-8272



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/011393

Box No | 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/US2005/011393

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 19-22 27

because

☒ the said international application, or the said claims Nos 19-22,27 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos

☐ 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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/011393

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	1-27
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-27
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-18,23 26
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

7/25

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/011393

Re Item III

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

Claims 19-22,27 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

The following documents cited in the search report are referred to in this communication,

- D1 CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol 49, no 1, 2001, pages 29-39, XP009048946
- D2 WO 03/057688 A (PFIZER PHARMACEUTICALS INC, UCHIDA, CHIKARA, MIHARA, SACHIKO, MORITA,) 17 July 2003 (2003-07-17)
- D3 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 46, no 3, 2003, pages 319-344, XP002330746

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT), the compounds of claim 1 and the intermediates of claim 26 differ from those of D1 (see compounds 12a-38a) and D3 (see compounds 4) in the nature of the CH₂CH(OH)CH₂NR₄R₅ or CH₂CH(OH)CH₂NHR₅ substituent, and from D2 in the quinolinone group. Article 33(2) of the PCT is thus satisfied.

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT), the compounds of formula I of the present application are described as being 5HT₄ agonists. Various examples have been prepared, and an indication of the activity range for the

7/10

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/011393

compounds is given on pages 61,63,64,66,67 and 68 D3 describes various compounds with the same qualitative activity as the present application, and specifically mentions compounds of formula 4 Reference is made in D3 to D1, a document which explores 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxamide derivatives as 5HT₄ receptor agonists In D1, the effect of the substituent on the 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl nitrogen atom is detailed (see compounds 12a-38a) The man skilled in the art, faced with the problem of providing further novel compounds with the desired activity would thus have had sufficient incentive from D1 to prepare compounds as in 12a, but with different R groups D2 is a document which discloses compounds with the same qualitative activity, but with a different heterocycle In D2, the nature of the substituent R₆ on the nitrogen atom (R₈ and R₇ may combine to form a C₂ bridge) is very varied, including the possibility of C₁-C₁₂ alkyl, with up to 3 substituents chosen from, inter alia, OH and NR₁₁SO₂R₁₂ Thus in searching for different groups to introduce onto the nitrogen atom, it is believed that the man skilled in the art would have considered such groups as are generally described in D2, and would have combined the teachings of D1 and D2 to arrive at the compounds of the present application, expecting them to have at least the required qualitative activity The problem underlying the present application is thus to be seen as the provision of further novel compounds with unexpected advantages re the prior art D1, and in the absence of any evidence of such advantages, Article 33(3) of the PCT cannot be considered to have been satisfied For the intermediates of claim 26 (wherein R₄ is H), an acknowledgement of inventive step would be dependent on the end compounds of claim 1

For the assessment of the present claims 19-22,27 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

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho confiado 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 QUINOLINONA-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS
DEL RECEPTOR 5-HT₄**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee compuestos de quinolinona-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 intermedios útiles para la preparación de tales compuestos.

C MPUESTOS DE QUINOLINONA-CARBOXAMIDA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT₄

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La invención está dirigida a compuestos de quinolinona-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 o prevención de condiciones médicas mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, y los procesos e intermedios útiles para preparar tales compuestos.

Estado de la Técnica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que está ampliamente distribuido a lo largo del 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 estos receptores diferentes está enlazada a una amplia variedad de funciones fisiológicas. Por lo tanto, han habido un interés sustancial en desarrollar agentes terapéuticos que marcan los subtipos del receptor específicos de 5-HT.

En particular, la caracterización de los receptores 5-HT₄ y la identificación de agentes farmacéuticos que interactúan con ellos ha sido el 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 del comportamiento, trastornos del estado de ánimo, y trastornos de control de la función autónoma

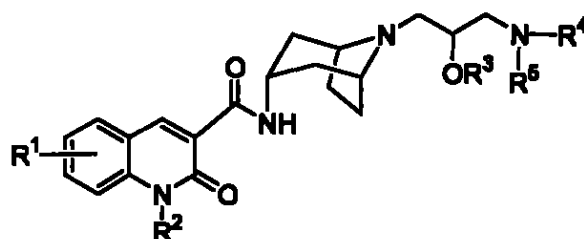
A pesar de la amplia utilidad de los agentes farmacéuticos que modulan la actividad del receptor 5-HT₄, pocos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄ están en uso clínico en el presente. Un agente, la cisaprida, que se usó ampliamente para el tratamiento de trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal fue retirado del mercado, se dice que debido a efectos secundarios cardíacos. Ensayos clínicos de último 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 son predecibles de buena biodisponibilidad a la administración oral.

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



(I)

en donde

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxil, alquilo C_{1-4} , o alcoxi C_{1-4} ,
 R^2 es alquilo C_{3-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ,
 R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,
 R^4 es $-S(O)_2R^6$ o $-C(O)R^7$,
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o
 alcoxi C_{1-3} , o $-CH_2-$ pindilo,
 R^6 es alquilo C_{1-3} ,
 o, R^5 y R^6 tomados juntos forman alquilenilo C_{3-4} , y
 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o pindilo,
 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 intermedios 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

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención provee agonistas novedosos del receptor 5-HT₄ de quinolinona-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, R¹ es hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₄, o alcoxiC₁₋₄.

En otros aspectos específicos, R¹ es hidrógeno, halo, o alquiloC₁₋₄, o R¹ es hidrógeno o halo, o R¹ es fluoro, o R¹ es bromo.

En ya otro aspecto específico, R¹ es hidrógeno.

En un aspecto específico, R² es alquiloC₃₋₄ o cicloalquiloC₃₋₆.

En otro aspecto específico, R² es alquiloC₃₋₄. Grupos R² representativos incluyen *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, y *ter*-butilo.

En otro aspecto específico, R² es isopropilo.

En ya otros aspectos específicos R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} , o R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5}

En un aspecto específico, R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}

En otros aspectos específicos, R^3 es hidrógeno, o R^3 es metilo

En un aspecto específico, R^4 es $-S(O)_2R^6$ en donde R^6 es alquilo C_{1-3}

En otro aspecto específico, R^4 es $-S(O)_2CH_3$

En un aspecto específico, R^4 es $-C(O)R^7$ en donde R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o pindilo

En otros aspectos específicos, R^4 es $-C(O)R^7$ en donde R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o R^4 es $-C(O)R^7$ en donde R^7 es hidrógeno o metilo, o R^4 es $-C(O)R^7$ en donde R^7 es hidrógeno, o R^4 es $-C(O)R^7$ en donde R^7 es metilo

En ya otro aspecto específico, R^4 es $-C(O)R^7$ en donde R^7 es 3-pindilo o 4-pindilo

En un aspecto específico, R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} , o $-CH_2-$ pindilo

En otros aspectos específicos R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o $-CH_2-$ pindilo, o R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}

En ya otros aspectos específicos, R^5 es $-CH_2-3$ -pindilo, o R^5 es hidrógeno o metilo, o R^5 es hidrógeno, o R^5 es metilo

En ya otros aspectos específicos, R^5 y R^6 tomados juntos forman $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4$, o R^5 y R^6 tomados juntos forman $-(CH_2)_3-$

En un aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^3 es hidrógeno

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^4 es $—S(O)_2R^6$

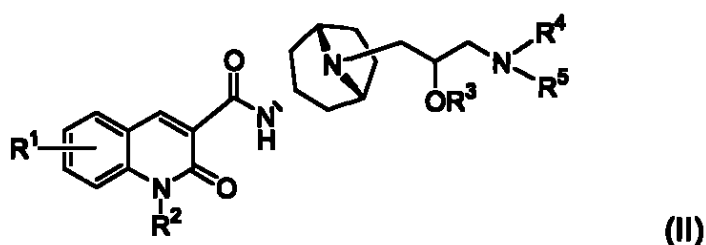
En otro aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^4 es $—C(O)R^7$

La invención provee además un compuesto de formula (I) en donde R^1 es hidrógeno o halo, R^2 es isopropilo o cicloalquilo C_{4-5} , y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 se definen como en la formula (I)

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

- R^1 es hidrógeno,
- R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ,
- R^3 es hidrógeno,
- R^4 es $—S(O)_2R^6$ o $—C(O)R^7$,
- R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,
- R^6 es alquilo C_{1-3} , y
- R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}

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



en donde R^1 es hidrógeno, R^2 es isopropilo, y R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 , o R^3 , R^4 , R^5 , y R^7 toman los valores mostrados en la Tabla I y Tabla II, respectivamente

112

Tabla I

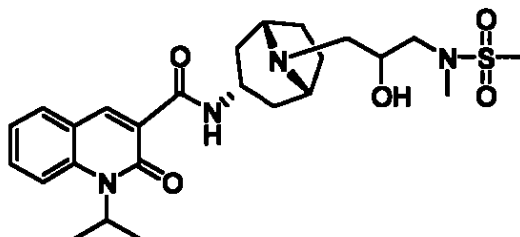
$R^4 = -S(O)_2R^6$			
Ejemplo No	R^3	R^5	R^6
1	H	CH ₃	CH ₃
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃
3	CH ₃	-CH ₂ -3-pindilo	CH ₃
4	H	H	CH ₃
5	H	-CH ₂ -3-pindilo	CH ₃
6	H	CH ₃	CH ₃
7	H	CH ₃	CH ₃
21	H	C ₂ H ₅	CH ₃
22	H	H	CH ₃
23	H	-(CH ₂) ₃ -	

Tabla II

$R^4 = -C(O)R^7$			
Ejemplo No	R^3	R^5	R^7
8	H	CH ₃	4-pindilo
9	H	H	4-pindilo
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃
11	CH ₃	CH ₃	4-pindilo
12	CH ₃	-CH ₂ -3-pindilo	CH ₃
13	H	H	CH ₃
14	H	CH ₃	CH ₃
15	H	CH ₃	H
16	H	H	H
17	H	CH ₃	CH ₃
18	H	CH ₃	H

MA

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



que se designa {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico, de acuerdo con el software AutoNom, proporcionado 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 se describen como cuñas sólidas o discontinuas El compuesto se denota alternativamente como *N*-[(3-endo)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il]-1-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolincarboxamida En todos los compuestos de la invención descritos anteriormente, la quinolinona-carboxamida es endo al grupo azabicyclooctano

Se puede hacer mención particular de los siguientes compuestos

{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metilo-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(formil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(formil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico, y

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Como se ejemplifica por los compuestos particulares listados anteriormente, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral, específicamente, en el átomo de carbono en las formulas (I) o (II) que portan el sustituyente -OR³. En consecuencia, la invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros, y mezclas enriquecidas con estereoisómeros de tales isómeros, a menos que se indique de otra forma. Cuando se muestra un estereoisómero particular, los expertos en la técnica entenderán que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a menos que se indique de otra forma, siempre y cuando que cualquier 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*-decano y similares.

El término "alquilenilo" significa un grupo hidrocarburo divalente saturado que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquilenilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilenilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, propan-1,2-diilo (1-metiletileno), 2-metilpropan-1,2-diilo (1,1-dimetiletileno) 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, butoxi, 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 "compuesto" significa un compuesto que se preparó sintéticamente o se preparó de cualquier otra forma, tal como mediante metabolismo

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, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pantoténico, fosfónico, propiónico,

22

succínico, sulfúrico, tartánico, 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 alcóxicarbonilo, tal como *ter*-butoxicarbonilo (Boc), grupos almetoxycarbonilo, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), grupos almetilo, 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.

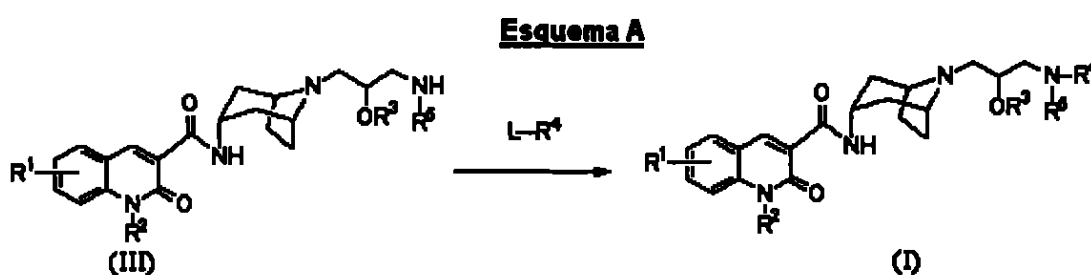
Procedimientos Sintéticos Generales

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 apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se declare de otra forma. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos 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, Nueva York, 1999, y las 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 el esquema A, L representa un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, o etoxi, o el reactivo L—R⁴ es el ácido carboxílico HO—C(O)R⁷, i.e., L representa formalmente hidroxilo.

Las condiciones de reacción óptimas para el Esquema A de reacción pueden variar dependiendo de las propiedades químicas del reactivo L—R⁴, como es bien conocido por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, cuando L es un grupo saliente halo, tal como cloro, la reacción se conduce típicamente contactando el intermediano (III) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de un compuesto de fórmula $L-R^4$ en un diluyente inerte, tal como diclorometano, en la presencia de un exceso de base, por ejemplo entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes, de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Diluyentes inertes adecuados incluyen también *N,N*-dimetilformamida, triclorometano, 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahidrofurano, y similares. La reacción se conduce típicamente a una temperatura en el rango de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 30 °C por cerca de un cuarto de hora a acerca de 2 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Reactivos ejemplares $L-R^4$ en los cuales L es cloro incluyen metanosulfonilcloruro y acetilcloruro.

Cuando el reactivo $L-R^4$ es un ácido carboxílico, El Esquema A representa una reacción de acoplamiento de amida que se conduce típicamente contactando el intermediano (III) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de un compuesto de un ácido carboxílico $L-R^4$ en un diluyente inerte, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en la presencia de un agente de acoplamiento tal como benzotriazol-1-iloxitripirrolidin-fosfonio hexafluorofosfato (PyBop). La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente, por aproximadamente un cuarto de hora a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Agentes de acoplamiento alternativos adecuados incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), y PyBop combinada con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt).

El acoplamiento de amida del intermediano (III) con el ácido carboxílico $L-R^4$ se puede realizar alternativamente convirtiendo $L-R^4$ 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 el intermediano (III).

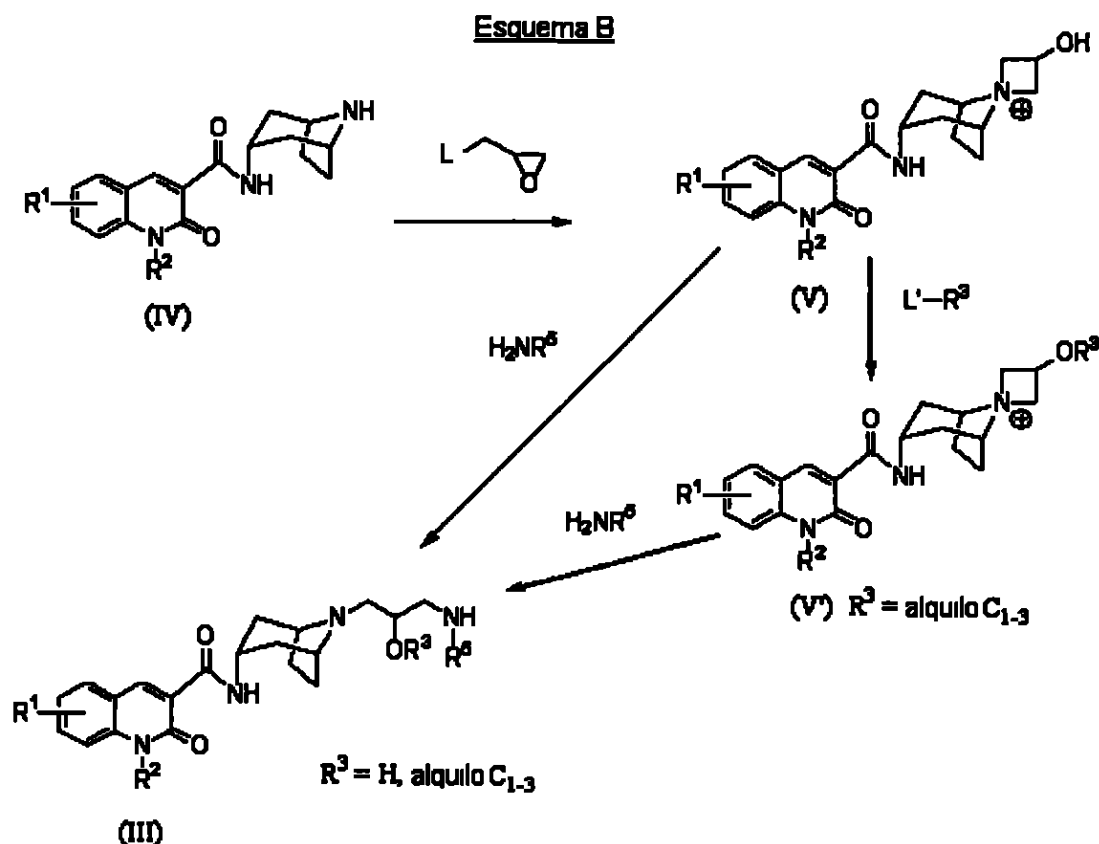
Alternativamente, cuando el reactivo $L-R^4$ es un líquido, por ejemplo formiato de etilo, la reacción se puede realizar disolviendo (III) en un gran exceso del reactivo $L-R^4$, y calentando hasta una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C por cerca de 12 a acerca de 24 horas

El producto de formula (I) es aislado y purificado mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, el producto puede ser concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, recuperado en una solución acuosa de ácido débil y purificado mediante cromatografía de HPLC

Alternativamente, los compuestos de formula (I) se pueden preparar mediante *N*-alquilación de un compuesto de formula (I) en el cual R^2 es hidrógeno, que se puede preparar de acuerdo con el Esquema A. La reacción de *N*-alquilación se conduce típicamente contactando un compuesto de formula (I) en el cual R^2 es hidrógeno, con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de un compuesto de la formula $L'-R^2$ 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, tal como *ter*-butóxido de potasio. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C por cerca de 6 a 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

En ya otra alternative, los compuestos de formula (I) en la cual R^1 es diferente de hidrógeno, se preparan mediante procedimientos convencionales a partir de compuestos de formula (I) en la cual R^1 es hidrógeno.

Los intermedios de formula (III) se preparan de materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, cuando el carbono que porta el sustituyente $-OR^3$ no es quiral, un intermedio de formula (III) se prepara mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema B.



en donde L' representa independientemente un grupo saliente halo tal como bromo, cloro, o yodo. Un contraión cargado negativamente también está presente, asociado con el intermediano (V) o (V') cargado positivamente.

Primero, un intermediano de fórmula (IV) reacciona con un compuesto de oxirano, por ejemplo, 2-bromometiloxirano (comúnmente, epibromohidrina) para formar una sal de azetidina de fórmula (V). Esta reacción se conduce típicamente contactando (IV) con entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 equivalentes de 2-bromometiloxirano en un diluyente polar, tal como etanol. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por entre aproximadamente 24 y aproximadamente 48 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

Se entenderá que en el proceso del Esquema B y en otros procesos descritos más adelante que usan el intermediano (IV), el intermediano (IV) puede ser suministrado en la forma de la base libre o en una forma de sal, con el ajuste apropiado de las condiciones de reacción, según sea necesario, como lo saben los expertos en la técnica.

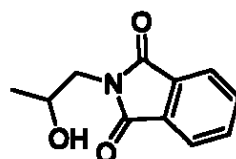
Un intermediano de formula (V'), en la cual R^3 es alquilo C_{1-3} , se puede preparar contactando el intermediano (V) con desde ligeramente menos de un equivalente a aproximadamente un equivalente de un compuesto de formula $L'-R^3$, en donde R^3 es alquilo C_{1-3} , en un diluyente inerte en la presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de una base fuerte, tal como *ter*-butóxido de potasio o hidruro de sodio. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por entre aproximadamente un cuarto de hora a una hora, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Diluyentes inertes adecuados incluyen diclorometano, triclorometano, 1,1,2,2-tetracloroetano, y similares.

Luego, el intermediano de azetidina (V) o (V') reacciona con una amina de la formula H_2NR^5 para dar el intermediano (III). Típicamente, el intermediano de azetidina se disuelve en un diluyente inerte, tal como etanol, y se contacta con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8 equivalentes de la amina H_2NR^5 . Por ejemplo, cuando la amina H_2NR^5 es un reactivo volátil, tal como metilamina, se usan preferiblemente, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 equivalentes de la amina. La reacción se conduce típicamente a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C por entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

Un intermediano de formula (III) en la cual R^5 es hidrógeno, se puede preparar a partir del intermediano de azetidina (V) o (V') usando formiato de amino en lugar de amoníaco, o en lugar del reactivo H_2NR^5 indicado en el Esquema B. Alternativamente, para preparar el intermediano (III) en donde R^5 es hidrógeno, el anillo de azetidina de (V) o (V') puede ser abierto por la reacción con una azida, tal como azida de sodio, que luego sigue con una reacción de reducción para proveer el intermediano (III), o el anillo puede ser abierto por la reacción con hidróxido de amonio.

Como se describe en detalle en el Ejemplo 4a, cuando R^3 y R^5 son hidrógeno y el carbono que porta el sustituyente $-OR^3$ no es quiral, un intermediano de formula (III) se puede preparar mediante la reacción del intermediano (IV) con un compuesto oxiranilmetilo que tiene un átomo de nitrógeno protegido y luego desprotegiéndolo. Un reactivo útil es 2-

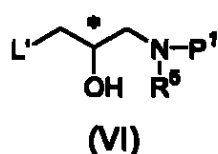
oxiranilmetil-isoindol-1,3-diona, comunmente epoxopropilftalimida, que reacciona con el intermediano (IV) para formar un intermediano en el cual un grupo 2-hidroxi propil ftalimidil sustituido



está unido al nitrógeno del anillo azabicclooctano de formula (IV) El grupo ftalimidilo es entonces removido mediante reflujo en hidrazina para formar un intermediano de formula (III) en la cual R^3 e R^5 son hidrógeno

Un intermediano de formula (III) en la cual R^3 y R^5 son hidrógeno también se puede preparar mediante la reacción de la azetidina (V) con el anión de ftalimida u posterior tratamiento con hidrazina

En un método de síntesis alternativo, un intermediano de formula (III) en la cual R^3 es hidrógeno, se puede preparar mediante la reacción del intermediano (IV) con un intermediano protegido (VI)

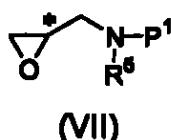


seguido por una etapa de desprotección En la formula (VI), P^1 es un grupo protector de amino, L' es un grupo saliente halo, y el astensco denota un centro quiral El proceso que utiliza un intermediano de formula (VI) es útil para preparar las formas del intermediano (III) en las cuales la estereoquímica en el centro marcado por el astensco es específicamente (*R*) o (*S*) así como para preparar las formas no quirales del intermediano (III)

Típicamente, el intermediano (IV) es contactado con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes del intermediano (VI) en un diluyente polar, tal como metanol, en la presencia de más de un equivalente de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina La reacción se conduce típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C por entre aproximadamente 12 y

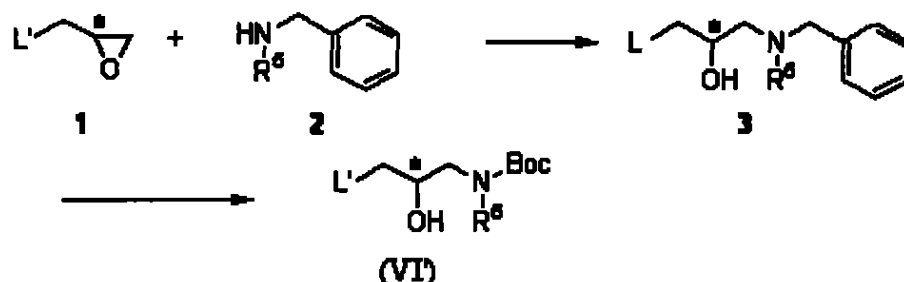
aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa. El grupo protector P^1 es removido mediante procedimientos estándar para proveer un intermediano de fórmula (III). Un grupo protector útil P^1 es Boc, que es típicamente removido mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético.

En aún otro proceso alternativo para la preparación del intermediano (III), el intermediano (VI) puede primero ser convertido a una forma ciclizada (VII)



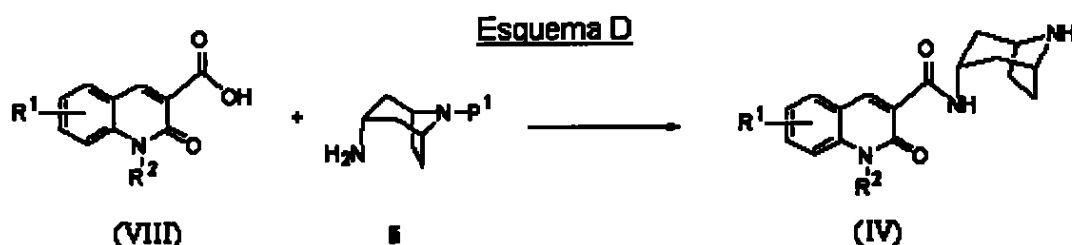
antes de la reacción con el intermediano (IV) para proveer el intermediano (III). El intermediano (VII) se prepara típicamente disolviendo el intermediano (VI) en un diluyente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, en la presencia de base, por ejemplo hidróxido de sodio. La reacción de (VII) con (IV) para proveer el intermediano (III) se realiza típicamente contactando el intermediano (IV) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes del intermediano (VII) en un diluyente polar, tal como metanol. La reacción se conduce típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C por entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El grupo protector P^1 es removido mediante procedimientos estándar para dar un intermediano de fórmula (III).

El intermediano protegido (VI) se puede preparar a partir de un oxirano como se ilustra en el Esquema C para el ejemplo particular de formar un intermediano quiral Boc-prottegido (VI') usando un oxirano quiral. La reacción es igualmente útil para la preparación de compuestos no quirales de fórmula (VI).

Esquema C

Como se muestra en el Esquema C, una bencilamina 2 es contactada con al menos un equivalente de un oxirano quiral 1 en un diluyente no polar tal como hexano o tolueno para formar la 2-hidroxipropilamina 3. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El intermediano 3 reacciona típicamente con un ligero exceso de dicarbonato de di-ter-butilo (comúnmente (Boc)₂O), por ejemplo, aproximadamente 1.1 equivalentes, bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición para proveer el intermediano Boc protegido (VI'). La reacción se conduce típicamente a una temperatura ambiente por entre aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

Un proceso para preparar los intermedianos de fórmula (IV) se muestran en el Esquema D.



El aminoazabicyclooctano protegido, o comúnmente, aminotropano 5 primero reacciona con el ácido carboxílico quinolinona sustituido (VIII). Típicamente, esta reacción se conduce primero convirtiendo (VIII) a un cloruro ácido contactando (VIII) con al menos un equivalente, preferiblemente 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 cerca de 15 minutos a cerca de 4 horas, o hasta que la reacción está sustancialmente completa.

La solución del ácido se agrega típicamente a una mezcla bifásica de aproximadamente 1 equivalente del aminotropano 5 para formar un intermediano protegido, que es extraído mediante procedimientos estándar. La mezcla bifásica de 5 generalmente se prepara disolviendo 5 en un diluyente aromático, tal como el usado anteriormente, y agregando una solución acuosa que contiene un exceso de base, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferiblemente cerca de 2 a 5 equivalentes de base.

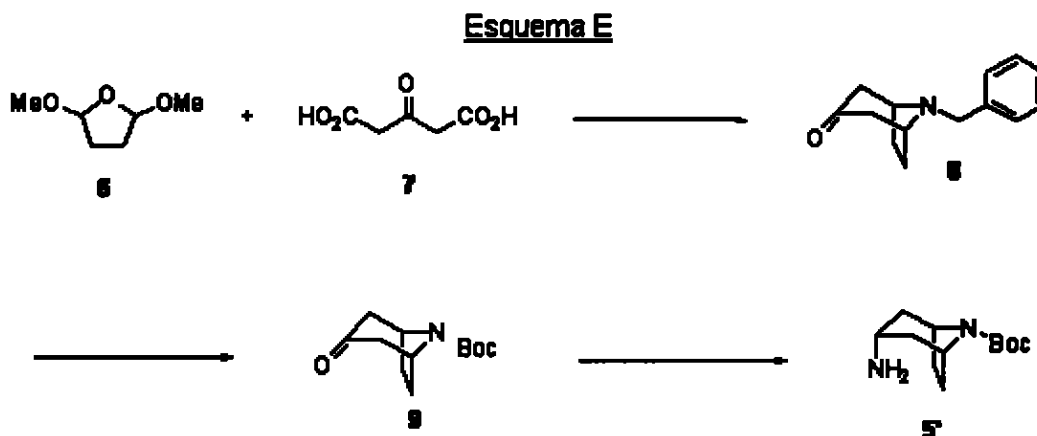
Alternativamente, el acoplamiento de amida del intermediano 5 con el ácido carboxílico (VIII) se puede realizar en la presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,3 diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), o benzotriazol-1-iloxitripirrolidin-fosfonio hexafluorofosfato (PyBop), opcionalmente combinado con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), como se describió anteriormente para el acoplamiento de amida del intermediano (III) con un ácido carboxílico. En ya otra alternativa, el acoplamiento de amida del intermediano 5 con el ácido carboxílico (VIII) se puede realizar convirtiendo (VIII) a un éster activado, también descrito anteriormente.

El grupo protector P¹ es removido mediante procedimientos estándar para proveer un intermediano de fórmula (IV). Por ejemplo cuando el grupo protector es Boc, típicamente la remoción es mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, proporcionando la sal de ácido del intermediano. La sal de ácido del intermediano (IV) se puede convertir a la base libre, si se desea, mediante el tratamiento convencional con base. El grupo protector Cbz, para otro ejemplo, es removido convenientemente mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal adecuado tal como paladio sobre carbón.

El aminotropano protegido 5 empleado en las reacciones descritas en esta solicitud se preparan a partir de materiales de partida fácilmente

74

disponibles Por ejemplo, cuando el grupo protector P^1 es Boc, el aminotropano protegido $5'$ se prepara mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema E

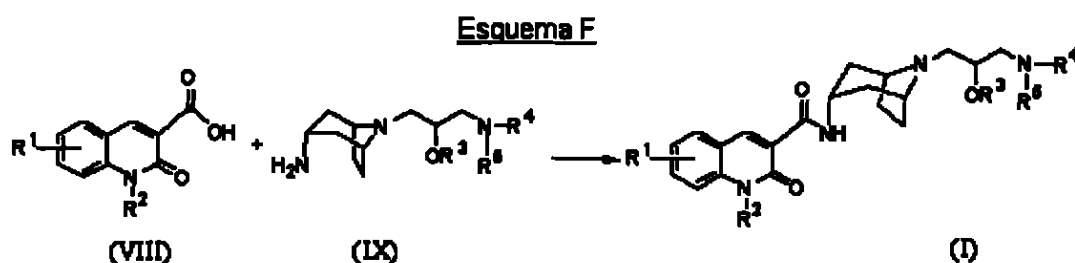


Como se describe en detalle en el Ejemplo 1a anterior, para preparar el intermediano protegido $5'$, primero, el 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano **6** es contactado con entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes, preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes de bencil amina y un ligero exceso, por ejemplo aproximadamente 1.1 equivalentes, de ácido 1,3-acetonadicarboxílico **7** en una solución acuosa ácida en la 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 intermediano carboxilado en el producto, 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona **8**, comúnmente *N*-benciltropanona.

El intermediano **8** reacciona típicamente con un ligero exceso de *ter*-butil dicarbonato (comúnmente (Boc)₂O), por ejemplo, cerca de 1.1 equivalentes, bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición para proveer el intermediano 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 intermediano **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 la presencia de un catalizador de metal de transición para proveer el producto $5'$ en la configuración *endo* con alta

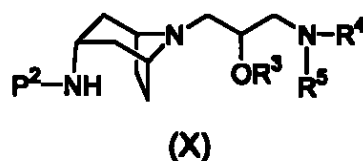
estereoespecificidad, por ejemplo relación *endo* a *exo* de >99:1. La reacción se conduce típicamente a temperatura ambiente por aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas o hasta que la reacción está sustancialmente completa. Es ventajoso agregar el reactivo de formiato de amonio en porciones. Por ejemplo, el intermediano 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 5' puede ser purificado mediante procedimientos convencionales, tales como extracción alcalina.

En un método de síntesis alternativo, los compuestos de fórmula (I) se preparan mediante el acoplamiento del ácido carboxílico quinolinona sustituido (VIII) con un intermediano de fórmula (IX) como se ilustra en el Esquema F.



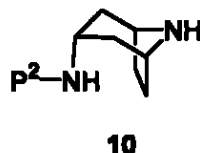
La reacción del Esquema F se conduce típicamente bajo las condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente para la reacción del ácido carboxílico (VIII) con el intermediano 5.

Los intermedianos de fórmula (IX) se pueden preparar mediante la desprotección de un intermediano de fórmula (X).



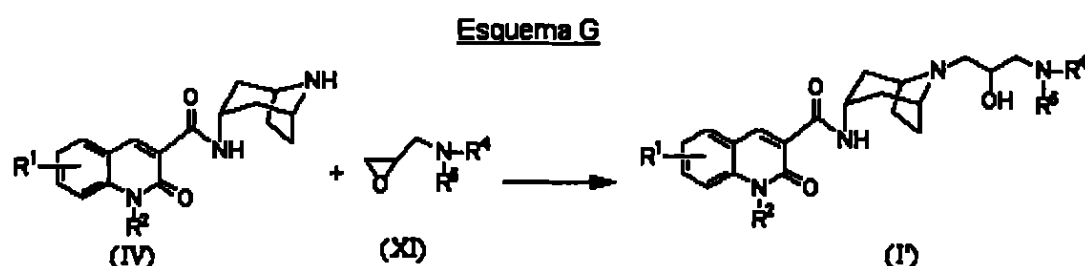
en donde P² representa un grupo protector de amino.

Los intermedios de fórmula (X) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando procedimientos análogos a la alquilación y otras reacciones descritas anteriormente y/o usando reacciones alternativas bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el intermedio (X) se puede preparar usando un intermedio 10



que se puede formar protegiendo el nitrógeno del amino al aminoazobicyclooctano 5 con el grupo protector de amino P^2 y luego removiendo P^1 del nitrógeno del grupo azabicyclooctano. La protección de los grupos P^1 y P^2 se eligen de forma que son removidos bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, cuando P^1 se elige como Boc, entonces Cbz se puede usar como P^2 . La sustitución del aminotropano protegido 10 por el intermedio (IV) en las reacciones descritas anteriormente para la preparación del intermedio (III) provee los intermedios de fórmula (X).

En aún otro método de síntesis, los compuestos de fórmula (I) en la cual R^3 es hidrógeno, representados más adelante como fórmula (I'), se pueden preparar como se ilustra en el Esquema G



El intermedio (XI) puede contener un centro quiral, como se muestra explícitamente para el intermedio de oxirano protegido (VII)

Típicamente, el intermedio (IV) es contactado con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes del intermedio de

oxirano (XI) en un diluyente polar, tal como etanol para formar el producto (I'). El intermediano (IV) puede ser suministrado en forma de sal en cuyo caso se incluye un ligero exceso molar de base alcalina en la mezcla de reacción antes de la adición del oxirano. La reacción se conduce típicamente a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C por entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El producto puede ser aislado mediante cristalización desde un diluyente inerte como la base libre o como una sal de ácido.

Los intermedianos de fórmula (XI) se pueden preparar mediante la reacción del intermediano de oxirano 1, ilustrado en el Esquema C, con la amina secundaria HNR^4R^5 . Típicamente, una solución acuosa de la amina HNR^4R^5 que contiene aproximadamente 1 equivalente de una base, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, o hidróxido de potasio, es contactada con entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 2.5 equivalentes del intermediano de oxirano 1. La reacción se conduce típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 10 °C por entre aproximadamente 12 y aproximadamente 30 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

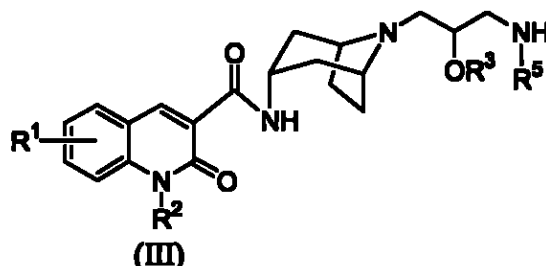
El ácido carboxílico de quinolinona (VIII) se prepara fácilmente mediante procedimientos similares a los reportados en la literatura en Suzuki *et al*, *Heterocycles*, 2000, 53, 2471-2485 y descrito en los ejemplos de más adelante.

Los reactivos $\text{L}'\text{—R}^2$, $\text{L}'\text{—R}^3$, $\text{L}\text{—R}^4$, H_2NR^5 , y HNR^4R^5 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 los compuestos representativos de la invención o los intermedianos de estos se describen en los siguientes ejemplos.

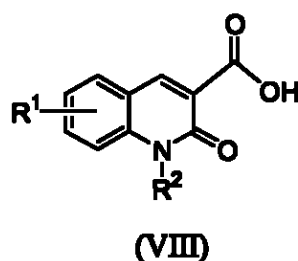
En consecuencia, en un método de aspecto, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de formula (I), o una sal o estereoisómero del mismo, el proceso comprende

(a) la reacción de un compuesto de formula (III)

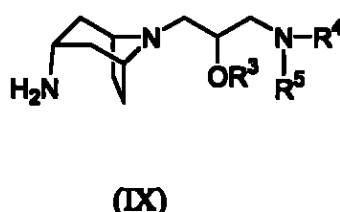


con un compuesto de la formula $L-R^4$ en donde L es un grupo saliente, o $L-R^4$ representa $HO-C(O)R^7$, o

(b) la reacción de un compuesto de formula (VIII)



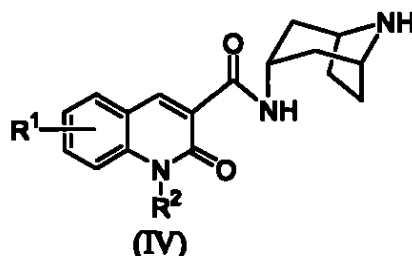
con un compuesto de formula (IX)



para dar un compuesto de formula (I), o una sal o estereoisómero del mismo

La invención provee además un compuesto de formula (III), o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 se definen como en la formula (I)

En un aspecto de método adicional, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de formula (I') en donde R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 son como se definieron en la formula (I), o una sal o estereoisómero del mismo, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (IV)



o una sal del mismo con un compuesto de formula (XI)



para dar un compuesto de formula (I') o una sal o estereoisómero del mismo

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de quinolinona-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 formula (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, preferiblemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 10 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 adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000), y H C Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) azúcares, 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 acetato 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 propilenglicol, (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, (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 empacadas 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 calculada 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 cápsulas, 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, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico, (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 arcilla de bentonita, (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén 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, sabonizantes 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 cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares, (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, y similares, y (3) (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamin tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfónico, 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), carboximetil 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 que incorporan las composiciones 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, tetrahidrofurfuril 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, isoestearyl alcoholes etoxilados, 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.

7/4

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, trclorofluorometano, 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 (secada por aspersion)	200 mg
Estearato de magnesio	10 mg

34

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 pasada a través de un tamiz U S de malla No 14. Los gránulos producidos de esta forma son secados a 50-60 °C y pasados a través de estearato de magnesio y talco (previamente pasados a través de un tamiz U S de malla 60) son entonces cargados a los gránulos. Después del mezclado, la mezcla es comprimida en una máquina de tabletas para producir una tableta que pesa 100 mg.

Formulación Ejemplo E

Las tabletas para administración oral se preparan de la siguiente forma

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	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 maíz	50 mg
Croscarmelosa de sodio	25 mg
Lactosa	120 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Procedimiento Representativo Los ingredientes son mezclados totalmente y comprimidos para formar una tableta de muesca sencilla (215 mg de composición por tableta)

Formulación Ejemplo G

Una suspensión para administración oral se prepara de la siguiente forma

141

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0 1 g
Ácido fumánico	0 5 g
Cloruro de sodio	2 0 g
Metil parabeno	0 15 g
Propil parabeno	0 05 g
Azúcar granulada	25 5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12 85 g
Veegum k (Vanderbilt Co)	1 0 g
Sabonzante	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 ingediente 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 μm en una solución formada a partir de 0.2 g de lecitina disueltos en 200 mL de agua desmineralizada. La suspensión es secada por asperción y el material resultante es micronizado hasta partículas que tienen un diámetro medio de menos de 1.5 μm . Las partículas son cargadas en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

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 ajustado hasta 4 ± 0.5 usando HCl 0.5 N o NaOH 0.5 N.

Formulación Ejemplo K

Las cápsulas para administración oral se preparan de la siguiente forma

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	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 son cargados 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

Utilidad

Los compuestos de quinolinona-carboxamida de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄ y por lo tanto se espera que sean útiles para el

143

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, íleo post-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 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.

Las dosis adecuadas para el tratamiento de trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por los receptores 5-HT₄ vanarán 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. Preferiblemente, la dosis para tratar la constipación crónica variará 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. Preferiblemente, la dosis para tratar el síndrome de intestino irritable con constipación predominante variará 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 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. Preferiblemente, la dosis para tratar la gastroparesis diabética variará 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. Preferiblemente, la dosis para tratar la dispepsia funcional variará desde 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 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 ciclasa (que sintetiza cAMP), cambios mediados por ligando en la incorporación de

análogos de guanosin trifosfato (GTP), tales como [^{35} S]GTP γ S (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 varará 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 estén altamente biodisponibles a la administración oral Adicionalmente, estos compuestos no han mostrado un nivel inaceptable de inhibición de la corriente de iones potasio en un modelo de pinza de voltaje *in vitro* usando células enteras aisladas que expresan el canal de potasio cardiaco 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 tengan un perfil cardíaco aceptable

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
TA	=	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 solvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 , o $\text{DMSO}-d_6$), y los espectros de RMN ^1H se adquirieron 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 electrospray (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. El contenido de agua se determina mediante titulación de Karl Fischer usando un coulómetro Brinkmann (Westbury, NY) Metrohm Karl Fischer Modelo 813.

Ejemplo 1 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinon-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 enfriado 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 para producir el intermedio del título crudo como un aceite café viscoso (52 g).

A una solución del intermedio 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 intermedio se extrajo en H_3PO_4 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 (MgSO_4), filtradas y concentradas bajo presión reducida para producir el intermedio del título como un aceite viscoso café claro. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7.5-7.2 (m, 5H, C_6H_5), 3.7 (s, 2H, CH_2Ph), 3.45 (ancho s, 2H, CH-NBn), 2.7-2.6 (dd, 2H, CH_2CO), 2.2-2.1 (dd, 2H, CH_2CO), 2.1-2.0 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.6 (m, 2H, CH_2CH_2). (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ 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 intermediano del título cuantitativamente como un aceite viscoso amarillo a naranja. Este se usó en el siguiente paso sin tratamiento adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 4.5 (ancho, 2H, CH-NBoc), 2.7 (ancho, 2H, CH₂CO), 2.4-2.3 (dd, 2H, CH₂CH₂), 2.1 (ancho m, 2H, CH₂CO), 1.7-1.6 (dd, 2H, CH₂CH₂), 1.5 (s, 9H, (CH₃)₃COCON))

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 N₂ mientras se agitaba con un agitador mecánico. 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

ASC

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 pH 12 NaOH ac al 40%, y se extrajo con diclorometano (3 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas mediante evaporación rotatoria, luego alto vacío dejando 52 g (70%) del intermediano 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 >99:1 basada en análisis de RMN ¹H (>96% de pureza mediante HPLC analítica). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4.2-4.0 (ancho d, 2H, CHNBoc), 3.25 (t, 1H, CHNH₂), 2.1-2.05 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.4 (s, 9H, (CH₃)₃OCN), 1.2-1.1 (ancho, 2H) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₁₂H₂₂N₂O₂) 227.18, encontrado, 227.2. HPLC Analítica (método isocrático, 2.98 (A/B) a 90.10 (A/B) durante 5 min) tiempo de retención = 3.68 min.

d Preparación de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Primero, se agregó acetona (228.2 mL, 3.11 mol) a una suspensión agitada de 2-aminofenilmetanol (255.2 g, 2.07 mol) y ácido acético (3.56 mL, 62 mmol) en agua (2 L) a temperatura ambiente. Después de 4 h, la suspensión fue enfriada hasta 0 °C y se agitó por un adicional de 2.5 h y luego se filtró. El sólido fue recolectado y lavado con agua y el sólido húmedo fue enfriado y secado mediante liofilización para dar 2,2-dimetil-1,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]oxazina (332.2 g, 98 %) como un sólido blanco apagado. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 1.48 (s, 6H, C(CH₃)₂), 4.00 (bs, 1H, NH), 4.86 (s, 2H, CH₂), 6.66 (d, 1H, ArH), 6.81 (t, 1H, ArH), 6.96 (d, 1H, ArH), 7.10 (t, 1H, ArH).

Una solución de 2,2-dimetil-1,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]oxazina (125 g, 0.77 mol) en THF (1 L) se filtró a través de un embudo de destilación y luego se agregó por gotas mediante un embudo de adición, durante un período de 2.5 h, a una solución agitada de 1.0 M LiAlH₄ en THF (800 mL) a 0 °C. La reacción fue extinguida mediante la adición lenta por porciones de Na₂SO₄ 10H₂O (110 g), durante un período de 1.5 h, a 0 °C. La mezcla de

reacción se agitó durante la noche, se diluyó y las sales sólidas fueron lavadas totalmente con THF. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 2-isopropilaminofenilmetanol (120 g, 95 %) como un aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) 1.24 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.15 (bs, 1H, OH), 3.61 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.57 (s, 2H, CH_2), 6.59 (t, 1H, ArH), 6.65 (d, 1H, ArH), 6.99 (d, 1H, ArH), 7.15 (t, 1H, ArH).

Se agregó dióxido de manganeso (85 % 182.6 g, 1.79 mol) a una solución agitada de 2-isopropilaminofenilmetanol (118 g, 0.71 mol) en tolueno (800 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 117 °C por 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un tapón de Celite que fue eluido con tolueno. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 2-isopropilaminobenzaldehído (105 g, 90 %) como un aceite naranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) 1.28 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.76 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.65 (t, 1H, ArH), 6.69 (d, 1H, ArH), 7.37 (d, 1H, ArH), 7.44 (t, 1H, ArH), 9.79 (s, 1H, CHO).

El 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, comúnmente ácido de Meldrum, (166.9 g, 1.16 mol) se agregó a una solución agitada de 2-isopropilaminobenzaldehído (105 g, 0.64 mol), ácido acético (73.6 mL, 1.29 mol) y etilendiamina (43.0 mL, 0.64 mol) en metanol (1 L) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido fue lavado con metanol y recolectado para dar el intermediano del título, ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (146 g, 98 %) como un sólido color blanco opaco. RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) 1.72 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.50 (bs, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.44 (t, 1H, ArH), 7.75-7.77 (m, 2H, ArH), 7.82 (d, 1H, ArH), 8.89 (s, 1H, CH).

e Preparación de *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3 2 1]octano-8-carboxílico

Se agregó cloruro de tonilo (36.6 mL, 0.52 mol) a una suspensión agitada de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (80 g, 0.35 mol) en tolueno (600 mL) a 85 °C y la mezcla de reacción fue entonces calentada hasta 95 °C por 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y luego se agregó durante 25 min a una solución bifásica agitada vigorosamente de *ter*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabicyclo[3 2 1]octano-8-carboxílico (78.2 g, 0.35 mol) e hidróxido de sodio (69.2 g, 1.73 mol) en tolueno/agua (1:1) (1 L) a °C. Después de 1 h, las capas se dejaron separar y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. La fase acuosa fue lavada con EtOAc (1 L) y luego (500 mL) y los extractos orgánicos combinados se usaron para disolver el residuo orgánico concentrado. Esta solución fue lavada con H₃PO₄ 1M (500 mL), NaHCO₃ sat. ac. (500 mL) y salmuera (500 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar el intermediano del título (127.9 g, aprox. 84 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.67 (d, 6H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 6H), 4.20-4.39 (m, 3H), 5.65 (bs, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.63 (d, 1H).

f Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se agregó TFA (300 mL) a una solución agitada del producto de la etapa anterior (127.9 g) en CH₂Cl₂ (600 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo café oleoso fue vertido en una solución agitada vigorosamente de éter (3 L) y se formó un precipitado sólido inmediatamente. La suspensión se agitó durante la noche y luego el sólido fue recolectado mediante filtración y se lavó con éter para dar el intermediano del título como su sal de ácido trifluoroacético (131.7 g, 86% durante dos etapas) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃) 1.68 (d, 6H), 2.10 (d, 2H), 2.33-2.39 (m, 4H), 2.44-2.61 (m, 2H), 4.08 (bs, 2H),

4.41 (m, 1H), 5.57 (bs, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.38 (bd, 2H), 10.78 (d, 1H)

g Preparación de 3-hidroxi-3'-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonilamino}espiro[azetidin-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (Intermediario (V) con R¹ = H, R² = isopropilo)

Se agregó 2-bromometiloxirano (10.72 mL, 129.5 mmol) a una solución agitada de la sal de ácido trifluoroacético de la {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (14.65 g, 43.2 mmol) en etanol (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 36 h, tiempo al cual se formó un precipitado sólido. El sólido fue recolectado mediante filtración y se lavó con etanol (70 mL) para producir el intermediario del título como la sal de bromo (8.4 g) (*m/z*) [*M*]⁺ calc para C₂₃H₃₀N₃O₃ 396.23, encontrado, 396.5. Tiempo de retención (HPLC anal. 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4.13 min.

h Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinon-3-carboxílico

Se disolvió bromuro de 3-hidroxi-3'-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonilamino}espiro[azetidin-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (678 mg, 1.4 mmol) en etanol (10 mL), y luego se agregó metilamina (solución al 41 % en agua) (510 µL, 8.0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 16 h, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el intermediario del título como un aceite crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

I Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinon-3-carboxílico

El producto de la etapa anterior se disolvió en diclorometano (10 mL), y luego se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (763 µL, 5.1 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó metanosulfonilcloruro (132 µL, 1.7 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua, y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (10 mL) y se purificó mediante cromatografía de HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas produciendo el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (340 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{25}H_{38}N_4O_5S$, 505.25, encontrado, 505.4. Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4.17 min.

Ejemplo 2 Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-metoxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

a Preparación de 3-metoxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonil]amino}espiro[azetidin-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (Intermediario (V)) con $R^1 = H$, $R^2 = \text{isopropilo}$, $R^3 = \text{metilo}$ }

Se agregó *ter*-butóxido de potasio (1.63 g, 14.5 mmol) a una suspensión agitada de bromuro de 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonil]amino}espiro[azetidin-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (3.45 g, 7.25 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 min, se agregó metil yoduro (0.477 mL, 7.61 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 30 min, se añadió

1/62

agua (2 mL) para extinguir la reacción y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de ácido acético/agua (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el intermediano del título como una sal de ácido trifluoroacético (2.1 g) (m/z) $[M]^+$ calc para $C_{24}H_{32}N_3O_3$, 410.24, encontrado 410.5. Tiempo de retención (HPLC anal. 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4.36 min.

b Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[2-metoxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético de 3-metoxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonil}amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano (410 mg, 0.84 mmol) en etanol (10 mL), y luego se agregó metilamina (solución al 41% en agua, 320 μ L, 5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 16 h, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto como un aceite crudo que se usó directamente en la siguiente etapa.

c Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-metoxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

El producto de la etapa anterior (53.6 mg, 0.12 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 mL), y luego se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (89.7 μ L, 0.6 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó metanosulfonilcloruro (18.6 μ L, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La mezcla fue neutralizada mediante la adición de agua, y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y se purificó mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (45.8 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{26}H_{36}N_4O_5S$, 519.27, encontrado 519.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.72 min.

Ejemplo 3 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(metanosulfonil-piridin-3-ilmetil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

a Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-metoxi-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se disolvió 3-metoxi-3'-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]carbonil]amino}espiro[azetidin-1,8'-(1*S*,3*R*,5*R*)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano (410 mg, 0.84 mmol) en etanol (10 mL), y luego se agregó 3-aminometilpiridina (153 µL, 1.5 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C por 16 h, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el intermediano del título como un aceite crudo que se usó directamente en la etapa siguiente.

b Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(metanosulfonil-piridin-3-ilmetil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

El producto de la etapa previa (102.6 mg, 0.2 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y luego se adicionó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (119.6 µL, 0.8 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó metanosulfonilcloruro (30.1 µL, 0.4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La reacción fue neutralizada mediante la adición de agua, y la mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y se purificó mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (63.5 mg) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₃₁H₄₁N₅O₅S, 596.29, encontrado 596.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.35 min.

46

Ejemplo 4 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

a Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-yl}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (3.39 g, 10 mmol) en etanol (40 mL), y luego se agregó 2-oxiranilmetilisoindol-1,3-diona, comúnmente, epoxipropilftalimida, (3.05 g, 15 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 36 h, se enfrió, y luego se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante fue cromatografiado instantáneamente (SiO_2 , eluyendo con una solución 9:1 de diclorometano/metanol) para dar el intermediano del título (4.95 g) como un sólido blanco que se usó directamente en la etapa siguiente.

b Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-aminopropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

El producto de la etapa anterior (4.95 g, 9.13 mmol) se disolvió en etanol (40 mL), y luego se agregó hidrazina (860 μL , 27.4 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 16 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar el intermediano del título como un aceite crudo, que se usó directamente sin purificación adicional.

c Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metanosulfonilamino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

El producto de la etapa anterior (82 mg, 0.2 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 mL), luego se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (60 µL, 0.4 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta -78°C. Se agregó metanosulfonilcloruro (15.5 µL, 0.2 mmol) y la mezcla se agitó y se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante 30 min. La reacción fue neutralizada mediante la adición de agua, y la mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y se purificó mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (70.7 mg) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₄N₄O₅S, 491.23, encontrado 491.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.43 min.

Ejemplo 5 Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(metanosulfonil-piridin-3-ilmetil-amino)-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

a Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

Se disolvió bromuro de 3-hidroxi-3'-[[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il)carbonil]amino]espiro[azetidine-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (505 mg, 1.27 mmol) en etanol (10 mL), y luego se agregó 3-(aminometil)-piridina (193 µL, 1.9 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 16 h, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el

Ala

intermediano del título como un aceite crudo que se usó directamente en la siguiente etapa

b Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(metanosulfonil-pindin-3-ylmetil-amino)-2-hidroxiopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

El producto de la etapa anterior (42.5 mg, 0.08 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 mL), se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (74.8 µL, 0.5 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó metanosulfonilcloruro (6.1 µL, 0.08 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La reacción fue neutralizada mediante la adición de agua, y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y se purificó mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (22.8 mg) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₃₀H₃₉N₅O₅S, 582.28, encontrado 582.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.78 min.

Ejemplo 6 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

a Preparación de (*S*)-1-(bencil-metil-amino)-3-cloropropan-2-ol

La *N*-bencilmetilamina (13.95 mL, 108.1 mmol) y (*S*)-2-clorometiloxirano, comúnmente (*S*)-epiclorohidrina (8.48 mL, 108.1 mmol) se disolvieron en hexano (40 mL), y se agitaron por 16 h. La solución fue entonces cromatografiada instantáneamente (SiO₂, eluyendo con 10 % de metanol/90% de diclorometano). Las fracciones que contienen producto fueron concentradas para dar el intermediano del título como un aceite (19.7 g). RMN ¹H (DMSO *d*₆, 299.96 MHz) δ (ppm) 2.01 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 2H),

3 21-3 5 (m, 3H), 3 53-3 6 (m, 1H), 3 65-3 75 (m, 1H), 4 95 (d, 1H), 7 0-7 25 (m, 5H) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{11}H_{16}ClNO$, 214 10, encontrado 214 1

b Preparación de *ter*-butil éster del ácido ((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)metilcarbámico

Se disolvió (S)-1-(bencil-metil-amino)-3-cloropropan-2-ol (8 4 g, 39 3 mmol) en acetato de etilo (75 mL), y luego se agregaron di-*ter*-butil dicarbonato (9 3 g, 43 23 mmol) e hidróxido de paladio (2 5 g). La mezcla se agitó por 12 h bajo hidrógeno (60 atm = $6,07 \times 10^3$ Pa). La mezcla fue filtrada a través de un lecho de Celite®, y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite resultante fue filtrado a través de sílice, eluyendo con hexano, seguido por diclorometano, seguido por dietil éter. La capa de éster fue concentrada para dar el intermediano del título como un aceite (7 1 g). RMN ^1H (DMSO d_6 , 299 96 MHz) δ (ppm) 1 35-1 46 (s, 9H), 2 81-2 85 (s, 3H), 2 95-3 1 (m, 1H), 3 3-3 6 (m, 3H), 3 67-3 85 (m, 1H), 5 25-5 4 (m, 1H) (m/z) $[M+H-Boc]^+$ calc para $C_9H_{16}ClNO_3$, 123 10, encontrado 123 1

c Preparación de *ter*-butil éster del ácido ((R)-2-hidroxi-3-{3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3 2 1]oct-8-il}propil)metilcarbámico

Se disolvieron *ter*-butil éster del ácido ((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)metilcarbámico (335 mg, 1 5 mmol) y {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (339 mg, 1 0 mmol), en metanol (5 mL) y luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (523 μ L, 3 0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C por 16h, y luego se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante fue cromatografiado instantáneamente (SiO_2 , eluyendo con 10% de metanol/90% de diclorometano). Las fracciones que contienen el producto fueron concentradas para dar el intermediano del título como un sólido blanco (0 5 g). (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{29}H_{42}N_4O_5$, 527 33, encontrado 527 6. Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/ H_2O durante 5 min) = 4 75 min

d Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-metiloaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se disolvió *ter*-butil éster del ácido ((*R*)-2-hidroxi-3-{3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propil)metilcarbámico (575 mg, 1.09 mmol) en diclorometano (5 mL) y luego se agregó lentamente ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla se agitó por 30 min, y luego se concentró bajo presión reducida. El acérte resultante fue triturado con dietil éter, y luego se filtró. El precipitado fue secado al vacío para dar el intermediano del título como la sal de ácido trifluoroacético (0.68 g). (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ calc para C₂₄H₃₄N₄O₃, 427.27, encontrado 427.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 3.40 min.

e Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1S,3R,5R)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (1.03 g, 1.57 mmol) en diclorometano (60 mL), se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (747 µL, 5.0 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió metanosulfonilcloruro (124.4 µL, 1.6 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La reacción fue neutralizada mediante la adición de agua, y la mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (5 mL) y purificado mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (0.38 g).

(*m/z*) [*M*+*H*]⁺ calc para C₂₅H₃₆N₄O₅S, 505.25, encontrado 505.4. Tiempo de retención (HPLC anal. 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4.17 min. Base libre. RMN ¹H (DMSO *d*₆, 299.96 MHz) δ (ppm) 1.40-1.68 (d,

6H), 1 81-2 02 (br s, 4H), 2 02-2 18 (br m, 2H), 2 22-2 36 (d, 2H), 2 78-2 90 (2 s, 6H), 2 91-3 04 (m, 1H), 3 10-3 30 (m, 4H), 3 61-3 78 (br s, 1H), 4 02-4 17 (m, 1H), 4 71-4 79 (br s, 1H), 5 2-5 8 (br s, 1H), 7 3-7 4 (t, 1H), 7 67-7 78 (t, 1H), 7 82-7 94 (d, 1H), 7 98-8 02 (d, 1H), 8 80 (s, 1H), 10 37-10 40 (d, NH)

Ejemplo 7 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, con la sustitución de (*R*)-2-clorometiloxirano por (*S*)-2-clorometiloxirano en la etapa a, se prepararon los siguientes intermedarios y el compuesto del título

(*R*)-1-(bencil-metil-amino)-3-cloropropan-2-ol RMN ¹H (DMSO *d*₆, 299 96 MHz) δ (ppm) 2 01 (s, 3H), 2 2-2 4 (m, 2H), 3 21-3 5 (m, 3H), 3 53-3 6 (m, 1H), 3 65-3 75 (m, 1H), 4 95 (d, 1H), 7 0-7 25 (m, 5H) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₁₁H₁₆ClNO, 214 10, encontrado 214 1

ter-butil éster del ácido ((*R*)-3-cloro-2-hidroxi-propil)metilcarbámico RMN ¹H (DMSO *d*₆, 299 96 MHz) δ (ppm) 1 35-1 46 (s, 9H), 2 81-2 85 (s, 3H), 2 95-3 1 (m, 1H), 3 3-3 6 (m, 3H), 3 67-3 85 (m, 1H), 5 25-5 4 (m, 1H) (*m/z*) [M+H-Boc]⁺ calc para C₉H₁₆ClNO₃, 123 10, encontrado 123 1

ter-butil éster del ácido ((*S*)-2-hidroxi-3-{3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-(1*S*,3*R*,5*R*)-8-azabicyclo[3 2 1]oct-8-il}propil)metilcarbámico (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₉H₄₂N₄O₅, 527 33, encontrado 527 6 Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4 75 min

{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₄N₄O₃, 427 27, encontrado 427 2 Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 3 40 min

{{(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{25}H_{38}N_4O_5S$, 505 25, encontrado 505 4 Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4 17 min

Ejemplo 8 Síntesis de {{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[metil-(piridin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

Se disolvió **{{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico** (71 mg, 0 17 mmol) en DMF (0 5 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (88 9 μ L, 0 51 mmol) Luego, se adicionó una solución de ácido isonicotínico (41 8 mg, 0 34 mmol) y PyBOP (177 mg, 0 34 mmol) en DMF La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1 1) (1 5 mL) y se purificó mediante cromatografía HPLC Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoracético (30 8 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{30}H_{37}N_5O_4$, 532 29, encontrado 532 7 Tiempo de retención (HPLC anal 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2 11 min

Ejemplo 9 Síntesis de {{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[(piridin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

Se disolvió **{{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-aminopropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico** (82 4 mg, 0 2 mmol) en DMF (0 5 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (69 7 μ L, 0 4 mmol) Luego, se adicionó una solución de ácido isonicotínico (49 2 mg, 0 4 mmol) y PyBOP (208 2 mg, 0 4 mmol) en DMF La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético (82.1 mg). (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{28}H_{35}N_5O_4$, 518.28, encontrado 518.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.20 min.

Ejemplo 10 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-metoxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico (53.6 mg, 0.12 mmol) en DMF (1.0 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (104 μ L, 0.6 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (17.1 μ L, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (40.4 mg). (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{27}H_{38}N_4O_4$, 483.30, encontrado 483.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.54 min.

Ejemplo 11 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-metoxi-3-[metil-(piridin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-metoxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico (53.6 mg, 0.12 mmol) en DMF (1.0 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (104.5 μ L, 0.6 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó isonicotinil cloruro

(42.7 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (54.4 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{31}H_{39}N_5O_4$, 546.31, encontrado 546.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.29 min.

Ejemplo 12 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-piridin-3-ilmetil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió (8-[2-metoxi-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (102.6 mg, 0.2 mmol) en DMF (1.0 mL), y luego se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (139.4 μ L, 0.8 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Se agregó cloruro de acetilo (28.5 μ L, 0.4 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y se purificó mediante cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (33.2 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{32}H_{41}N_5O_4$, 560.33, encontrado 560.4. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.27 min.

Ejemplo 13 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-acetilamino-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-aminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (82.4 mg, 0.2 mmol) en DMF (0.5 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (69.7 μ L, 0.4 mmol). Luego se adicionó una solución de ácido acético (22.7 μ L, 0.4 mmol) y PyBOP (208.2

174

mg, 0.4 mmol) en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante Cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (79.2 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{25}H_{34}N_4O_4$, 455.27, encontrado 455.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.33 min.

Ejemplo 14 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico (43 mg, 0.1 mmol) en DMF (1.0 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (87.1 μ L, 0.5 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó cloruro de acetilo (17.8 μ L, 0.25 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante Cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el intermediano del título como la sal de ácido trifluoroacético (17.1 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{28}H_{38}N_4O_4$, 469.28, encontrado 469.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.49 min.

Ejemplo 15 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(formil-metil-amino)-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico (43 mg, 0.1 mmol) en formiato de etilo (1.0 mL). La mezcla se calentó a 65 °C por 16 h, y luego se concentró hasta

sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante Cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar the intermediano del título como la sal de ácido trifluoroacético (22.7 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{25}H_{34}N_4O_4$, 455.27, encontrado 455.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.37 min.

Ejemplo 16 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-formilamino-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-aminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico (41.2 mg, 0.1 mmol) en formiato de etilo (1.0 mL). La mezcla se calentó a 65°C por 16 h, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante Cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar the intermediano del título como la sal de ácido trifluoroacético (37.5 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{24}H_{32}N_4O_4$, 441.25, encontrado 441.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 5-40% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.89 min.

Ejemplo 17 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (200 mg, 0.3 mmol) en DMF (1.0 mL), y luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (160.3 μ L, 0.92 mmol). Luego se agregó una solución de ácido acético (17.3 μ L, 0.3 mmol) y PyBOP (159 mg, 0.3 mmol) en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificado mediante

Cromatografía HPLC Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar the intermediano del título como la sal de ácido trifluoroacético (130 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{28}H_{38}N_4O_4$, 469.28, encontrado 469.5 Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 3.94 min

Ejemplo 18 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(formil-metil-amino)-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se disolvió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-metilaminopropil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (235mg, 0.36mmol) en formiato de etilo (5.0 mL). La mezcla se calentó a 65 °C por 16 h, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto fue recuperado en ácido acético/agua (1:1) (1.5 mL) y purificó mediante Cromatografía HPLC. Las fracciones purificadas fueron liofilizadas para dar el intermediano del título como la sal de ácido trifluoroacético (97.5 mg) (m/z) $[M+H]^+$ calc para $C_{25}H_{34}N_4O_4$, 455.27, encontrado 455.2 Tiempo de retención (HPLC anal 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 3.87 min

Ejemplo 19 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 5-bromo-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

A una solución de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (500 mg, 0.99 mmol) disuelta en una mezcla de acetonitrilo (5 mL) y ácido acético (10 mL) se agregó bromo (0.30 mL, 5.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 h, y se concentró bajo presión reducida, produciendo un residuo oleoso amarillo pálido. El residuo se disolvió en acetonitrilo en agua al 20% (0.5% de TFA) (5 mL), y se purificó mediante HPLC. El compuesto del título se obtuvo como un producto importante y se aisló como una sal de ácido trifluoroacético

(200 mg) RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm) 8.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 4.18 (br m, 2H), 4.0 (br s, 1H), 3.2-3.0 (m), 2.88 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.5-2.2 (m, 2H), 1.56 (d, 6H) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{S}$, 583.16, encontrado 583.4 Tiempo de retención (HPLC anal 10-50% MeCN/ H_2O durante 6 min) = 3.90 min

Ejemplo 20 Síntesis alternativa de *ter*-butil éster del ácido ((*R*)-2-hidroxi-3-{3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-(1*S*,3*R*,5*R*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propil)metilcarbámico

a Preparación de *ter*-butil éster del ácido metil-(*S*)-1-oxiranilmetilcarbámico

Se disolvió *ter*-butil éster del ácido ((*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-metilcarbámico (2.23 g, 10 mmol) en THF (30 mL), y luego se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.48 g en 10 mL de agua). La mezcla se agitó por 2 h. La mezcla fue entonces concentrada bajo presión reducida para remover la mayoría del THF, y la solución acuosa restante se extrajo en acetato de etilo, lavando con agua. El producto fue secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar el intermediano del título como un aceite (1.6 g) (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 210.10, encontrado 210.1. RMN ^1H (DMSO d_6 , 299.96 MHz) δ (ppm) 1.32-1.42 (s, 9H), 2.69-2.73 (m, 1H), 2.75-2.85 (s, 3H), 2.95-3.05 (br s, 1H), 3.10-3.15 (dm, 1H), 3.16-3.21 (d, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H).

b Síntesis de *ter*-butil éster del ácido ((*R*)-2-hidroxi-3-{3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-(1*S*,3*R*,5*R*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propil)metilcarbámico

Se disolvieron *ter*-butil éster del ácido metil-(*S*)-1-oxiranilmetilcarbámico (9.53 g, 51.1 mmol), y {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (8.7 g, 25.6 mmol), en metanol (100 mL). La mezcla se calentó a

425

80 °C por 2h, y luego se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante fue recuperado en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por cloruro de sodio acuoso saturado. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El aceite resultante fue cromatografiado instantáneamente (SiO₂, eluyendo con 10% de metanol/90% de diclorometano). Las fracciones que contienen producto fueron concentradas para dar el intermediano del título como un sólido blanco (13.5 g) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₈H₄₂N₄O₅, 527.33, encontrado 527.6. Tiempo de retención (HPLC anal. 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4.75 min.

Ejemplo 21 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-etilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando metilamina con etilamina en la etapa h se preparó el compuesto del título (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₈H₃₈N₄O₅S, 519.28, encontrado 519.2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-70% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2.91 min.

Ejemplo 22 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

a1 Preparación de (S)-2-oxiranilmetilisoindol-1,3-diona

A una solución fría de (S)-1-oxiranilmetanol (5 g, 67.5 mmol) y ftalimida (9.9 g, 67.3 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) en baño de hielo se le agregó trietilfosfina (17.9 g, 68.2 mmol) y dietil azodicarboxilato (12.3 g, 70.6 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 2 h y a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla fue concentrada al vacío, y el residuo oleoso fue purificado mediante cromatografía instantánea de columna de sílice, produciendo el producto deseado (10.1 g) como un sólido amarillo pálido. *R_f* = 0.51 en EtOAc/hexano 1:1. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 7.76-7.64 (m, 2H),

173

7 63-7 60 (m, 2H), 3 9-3 8 (dd, 1H), 3 70-3 65 (dd, 1H), 3 15 (m, 1H), 2 70-2 67 (dd, 1H), 2 58-2 55 (dd, 1H)

b1 Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando 2-oxiranimetil-isoindol-1,3-diona racémica por el intermediano quiral de la etapa anterior, se preparó la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₄N₄O₅S, 491 24, encontrado 491 4 Tiempo de retención (HPLC anal 10-50% MeCN/H₂O durante 6 min) = 3 69 min RMN ¹H (CD₃OD, 300MHz) δ (ppm) 8 67 (s, 1H), 7 74-7 73 (m, 3H), 7 7-7 6 (dt, 1H), 7 3-7 2 (t, 1H), 4 2 (br s, 2H), 4 0 (br m, 2H), 3 2-2 9 (m, 4H), 2 8 (s, 3H), 2 6-2 3 (br m, 6H), 2 2-2 1 (br m, 2H), 1 57-1 55 (d, 6H)

El compuesto del título también se preparó mediante el siguiente procedimiento

a2 Preparación de N-((S)-oxiranimetil)metanosulfonamida

A una solución fría de metanosulfonamida (10 g, 0 105 mol) en agua (100 mL) en un baño de hielo se le agregó hidróxido de sodio en escamas (8 4 g, 0 21 mol) y luego (S)-2-clorometiloxirano (12 4 g, 0 158 mol) La mezcla se agitó a la misma temperatura por 2 h, y a temperatura ambiente por 12 h y entonces se agregó ácido clorhídrico concentrado (18 mL) El producto fue aislado extrayendo la capa acuosa con diclorometano (2 x 300 mL) La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y entonces se evaporó hasta sequedad, produciendo un líquido incoloro (2 5 g), que se usó directamente en la siguiente etapa

b2 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una solución de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (sal de TFA, 4 g, 8.8 mmol) en metanol (150 mL) se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1.7 mL, 9.5 mmol), y el producto de la etapa anterior (2.5 g, 18.2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C por 2 días. Después de ser concentrado al vacío, el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa, produciendo la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (1.3 g) (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₄N₄O₅S, 491.24, encontrado 491.4. Tiempo de retención (HPLC anal 10-50% MeCN/H₂O durante 6 min) = 3.69 min

Ejemplo 23 Síntesis de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-2-isotiazolidinil)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

a Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(3-cloropropanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una solución fría de la sal de TFA de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-aminopropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (0.125 g, 0.195 mmol) en diclorometano (2 mL) en un baño de hielo se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.119 mL, 0.683 mmol) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (0.025 mL, 0.205 mmol). Después de agitar a 0 °C por 2 h, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con diclorometano (50 mL), y se lavó con salmuera y solución saturada de NaHCO₃. Después de secar sobre MgSO₄, la solución orgánica fue evaporada hasta sequedad, produciendo un residuo oleoso. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

b {{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-2-isotiazolidinil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico

A una solución de {{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(3-cloropropanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico (100 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se le agregó carbonato de potasio (75 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C por 12 h, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL), y se lavó con NaHCO₃ saturado. Después de secar sobre MgSO₄, el filtrado fue evaporado hasta sequedad, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (*m/z*) [M+H]⁺ calc para C₂₈H₃₈N₄O₅S, 517.26, encontrado 517.3.

Ejemplo 24 Síntesis de {{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

a Preparación de *ter*-butil éster del ácido (1S,3R,5R)-3-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

En un frasco de 3 L, se suspendió ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (112.4 g, 0.486 mol, 1.1 eq) en tolueno (1 L). La mezcla se calentó hasta 85 °C y se adicionó cloruro de tionilo (86.74 g, 0.729 mol) por gotas durante 70 min. La mezcla se calentó a 95 °C por 1.5 h con agitación y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

En un frasco separado de 12 L, se suspendió *ter*-butil éster del ácido (1S,3R,5R)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (100.0 g, 0.442 mol, 1 eq) en tolueno (1 L) y se agregó NaOH 3M (4 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min y luego se enfrió hasta aproximadamente 5 °C. La solución de cloruro ácido se agregó lentamente con agitación.

durante 40 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó a 3-5 °C por 30 min y las capas se dejaron separar durante la noche. La capa de tolueno (~2.5 L) fue recolectada, concentrada hasta aproximadamente la mitad (~1.2 L) mediante evaporación rotatoria, y se usó directamente en la siguiente etapa.

b Preparación de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

A la solución de tolueno preparada en la etapa anterior (~1.2 L) se le agregó ácido trifluoracético (200 mL) durante 20 min a 20 °C con agitación. La mezcla se agitó a 20 °C por 2 h. Se adicionó agua (1.55 L) y la mezcla se agitó por 30 min a 20 °C. Después de 30 min, la mezcla se separó en tres capas. La capa del fondo (~350 mL), un aceite café viscoso, contenía el intermediano crudo.

A un frasco de 12 L cargado con MTBE (2.8 L), se le agregó el aceite café crudo durante 1 h a 1-2 °C con agitación. La suspensión se agitó a la misma temperatura por 1 h y luego se filtró. El filtrado se lavó con MTBE (2 x 300 mL) y se secó al vacío a temperatura ambiente por 4 días para dar la sal de trifluoroacetato del intermediano del título (163.3 g) como un polvo amarillo pálido.

c Preparación de *N*-metil-*N*-[(*S*)-2-oxiran-2-ilmetil]metanosulfonamida

Un frasco de 12 L se cargó con agua (1 L) seguido por la adición de NaOH (50 % en agua, 146.81 g, 1.835 mol). El vaso de precipitado que contiene NaOH se lavó con agua (2 x 500 mL) y los lavados se agregaron al frasco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min y se enfrió hasta ~8 °C. Se adicionó (*N*-metil)metanosulfonamida (200.2 g, 1.835 mol) en agua (500 mL) durante 5 min. La mezcla se agitó por 1 h a ~4 °C y se adicionó (*S*)-2-clorometiloxirano (339.6 g, 3.67 mol). La mezcla se agitó por 20 h a 3-4 °C. Se añadió diclorometano (2 L) y la mezcla se agitó por 30 min a 5-10 °C. Las dos capas se dejaron separar durante 10 min y se recolectaron. La capa orgánica (~2.5 L) se agregó de nuevo al frasco de 12

L y se lavó con H_3PO_4 1M (800 mL) y salmuera (800 mL) El diclorometano fue removido mediante evaporación rotatoria Al producto crudo se le adicionó tolueno (400 mL) y se removió mediante evaporación rotatoria Después de tres ciclos adicionales del proceso de tolueno se obtuvo el intermediano del título (228.2 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa

d Síntesis de $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[(R)\text{-}2\text{-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]}\text{-}8\text{-aza-biciclo}[3.2.1]\text{oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

En un frasco de 3 L, se suspendió el trifluoroacetato de $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-azabicyclo}[3.2.1]\text{oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (105.0 g, 0.232 mol) en etanol absoluto (400 mL) A esta suspensión se le agregó NaOH (50 % en agua, 0.243 mol 1.05 eq) disuelto en etanol absoluto (100 mL) a temperatura ambiente El vaso de precipitado que contiene el NaOH fue lavado con etanol (2 x 50 mL) y los lavados se agregaron a la mezcla de reacción Después de 30 min de agitación, se adicionó una solución de *N*-metil-*N*-[(*S*)-2-oxiran-2-ilmetil]metanosulfonamida (62.0 g, 1.5 eq) en etanol absoluto (100 mL) La mezcla se sometió a reflujo por 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron cristales semilla del compuesto del título Después de aproximadamente 5 min de agitación se formó un sólido blanco La mezcla se enfrió hasta 3-5 °C y se agitó por 2 h El sólido blanco fue filtrado y la torta húmeda se lavó con etanol absoluto frío (3 x 50 mL) El sólido fue secado al vacío a 30 °C por 60 h para proveer el compuesto del título (93.8 g, contenido de agua por el método de Karl Fischer 2.03 %) RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 10.52 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.30-1.81 (m, 11H), 1.68 (d, 6H)

Los cristales semilla se obtuvieron de una preparación previa del compuesto del título mediante el método de este ejemplo a una escala más pequeña, en la cual la cristalización ocurrió espontáneamente

Ejemplo 25 Síntesis de clorhidrato de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

En un frasco de 1 L, se suspendió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (34.7 g, 0.069 mol) en etanol absoluto (210 mL). Se adicionó HCl concentrado (1.1 eq) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a reflujo por 30 min y se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 h. El sólido fue filtrado y la torta húmeda fue lavada con etanol absoluto frío (3 x 50 mL). El sólido fue secado al vacío a 30 °C por 48 h para dar el compuesto del título (34.5 g, 93.7 % de rendimiento, contenido de agua por el método de Karl Fischer 0.13 %).

Ejemplo 26 Síntesis de la sal de ácido cítrico de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se suspendió {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (0.1 g, 0.2 mmol) en etanol (1 mL). A esta suspensión se le agregó una solución 1M de ácido cítrico en etanol (0.072 mL, 0.072 mmol, 0.33 eq). La mezcla fue brevemente sonicada hasta claridad, tapada y luego se dejó sentar durante la noche. La tapa fue entonces removida y la mezcla se dejó evaporar bajo condiciones ambiente hasta que se observaron sólidos. La mezcla fue entonces tapada de nuevo y se dejó sentar por 72 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con etanol frío para dar el compuesto del título como un sólido (74.3 mg).

Ejemplo 27 Síntesis de sales de ácido de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, se prepararon las sales de ácido de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico listadas a continuación en la Tabla III en forma sólida usando los equivalentes de ácido indicados

Tabla III Sales de Ácido

Ácido	No de equivalentes de ácido	Peso del Producto (mg)
adípico	0.5	48.5
fosfónico	0.5	86.6
sulfónico	0.5	27.0
tartrónico	0.5	66.3
málico	0.5	25.3
bromhídrico	1	62.9

Ejemplo 28 Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

A una solución de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (0.1 g, 0.2 mmol) en 50% de acetonitrilo/agua (1 mL) se le agregó una solución 1M de ácido metanosulfónico en etanol (0.2 mL, 0.2 mmol, 1 eq). La mezcla fue entonces

congelada y liofilizada hasta sequedad durante la noche El sólido resultante se disolvió en isopropanol (1 mL) con calentamiento moderado y se dejó enfriar El sólido resultante fue recolectado mediante filtración y se lavó con isopropanol frío para dar el compuesto del título como un sólido (90 mg)

Ejemplo 29 Síntesis de sales de ácido de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 se prepararon las sales de ácido de {(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico listadas en la Tabla IV siguiente en forma sólida usando los equivalentes de ácido indicados

Tabla IV Sales de Ácido

Ácido	No de equivalentes de ácido	Peso del producto (mg)
fumánico	1	107.2
benzóico	1	105.0
(<i>R</i>)-mandélico	1	96.1

Ensayo 1 Ensayo de Enlace de Radioligando en Receptores 5-HT_{4(c)} Humanos

a Preparación de Membrana 5-HT_{4(c)}

Células HEK-293 (células embrionarias humanas) 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 pindoxina (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) estreptomina/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 membrana se realizaron en hielo La monocapa de célula fue levantada mediante agitación 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 varían de 10 pM - 100 μ M.

Los compuestos de prueba fueron recibidos como soluciones patrón 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 seriadas (1:5) en el mismo amortiguador. El ensayo no específico se determinó 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., Menden, CT) pre-mojadas en 0.3% de polietilenimina. Las placas de filtro fueron lavadas tres veces con amortiguador de filtración (HEPES 50 mM enfriado con hielo, pH 7.4) 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., Menden, CT) a cada agujero y las placas fueron contadas en un contador de cintilación de líquido Packard Topcount (Packard BioScience Co., Menden, 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 $1 \mu\text{M}$ 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) $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L]/K_d)$ en donde $[L]$ = concentración de $[^3\text{H}]$ -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 6.5 a aproximadamente 8.5

Ensayo 2 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 (línea embrionaria humana) establemente transfectadas con cADN de receptor 5-HT_{3A} humano se obtuvieron del Dr Michael Brüss (Universidad de Bonn, GDR) ($B_{\text{max}} = \sim 90 \text{ pmol/mg}$ de proteína, determinada usando ensayo de enlace de radioligando de membrana $[^3\text{H}]$ -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 CO_2 , 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 Ca^{2+} , Mg^{2+} (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 contiene 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 $\text{p}K_i$ 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 μM Los compuestos se recibieron como soluciones patrones 10 mM en DMSO (ver sección 3.1), diluidas hasta 400 μM 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 μM 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, Menden, 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, pH 7.4) para remover la radioactividad no enlazada Las placas fueron secadas, se agregaron 35 μL de fluido de cintilación Microscint-20 líquido (Packard BioScience Co, Menden, CT) a cada agujero y las placas fueron contadas

en un contador de cintilación de líquido Packard Topcount (Packard BioScience Co, Menden, 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) fue fijado al valor de enlace no específico, determinado en la presencia de MDL72222 $10 \mu\text{M}$. La cantidad $[L]$ en la ecuación de Cheng-Prusoff se definió como la concentración de $[^3\text{H}]\text{-GR65630}$.

Se calculó la selectividad para el receptor subtipo 5-HT_4 con respecto al receptor subtipo 5-HT_3 como la relación $K_i(5\text{-HT}_{3A})/K_i(5\text{-HT}_{4(c)})$. Los compuestos de la invención que fueron probados en esta ensayo tenían una selectividad de subtipo de receptor $5\text{-HT}_4/5\text{-HT}_3$ que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 8000, típicamente varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 4000.

Ensayo 3 Ensayo de Placa Instantánea de Acumulación de cAMP de célula entera con células HEK-293 que expresan los Receptores $5\text{-HT}_{4(c)}$ humanos

En este ensayo se determinó la potencia funcional de un compuesto de prueba midiendo la cantidad de AMP cíclica producida cuando las células HEK-293 que expresan receptores 5-HT_4 eran contactadas con diferentes concentraciones de compuesto de prueba.

a Cultivo de Célula

Células HEK-293 (línea embrionaria humana) establemente transfectadas con cADN de receptor $5\text{-HT}_{4(c)}$ humano clonado fueron preparadas expresando el receptor en dos densidades diferentes (1) a una densidad de aproximadamente $0.5\text{-}0.6 \text{ pmol/mg}$ de proteína, determinada usando un ensayo de enlace de radioligando de membrana $[^3\text{H}]\text{-GR113808}$,

y (2) a una densidad de aproximadamente 60 pmol/mg de proteína. Las células fueron cultivadas en frascos T-225 en Medio de Eagle modificado de 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) estreptomicina/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 veintidós 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 x 10⁷ células/frasco). Las células fueron resuspendidas a una concentración de 5 x 10⁵ 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 Ciclasa de Placa Instantánea con ¹²⁵I-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 $100 \mu\text{L}$. Los compuestos de prueba fueron recibidos como soluciones patrón 10 mM en DMSO, diluidas hasta $400 \mu\text{M}$ en HEPES 50 mM pH 7.4 a 25°C , que contienen 0.1% de BSA, y luego se hicieron diluciones seriadas (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 $100 \mu\text{M}$ (concentraciones de ensayo finales). Una curva de concentración de 5-HT –respuesta (10 pM a $100 \mu\text{M}$) 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 $100 \mu\text{L}$ 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 enlazada fue cuantificada mediante espectroscopia de proximidad de cintilación usando el Topcount (Packard BioScience Co., Menden, 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 sigmoide 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-HT_4 . Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo, por ejemplo, en la línea celular (1) que tienen una densidad de aproximadamente $0.5\text{--}0.6 \text{ pmol/mg}$ de proteína, tenían un valor pEC_{50} que varía de aproximadamente 7.0 a aproximadamente 9.0, típicamente varía de aproximadamente 7.5 a aproximadamente 8.5.

Ensayo 4 Enzayo 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 $\mu\text{g/mL}$ de geneticina. Las células fueron sembradas en cubreobjetos de vidrio recubierto con poli-D-lisina (100 $\mu\text{g/mL}$), en discos de 35 mm^2 (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 CO_2 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 etilén glicol-bis(beta-aminoethyl 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°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 corriente de célula entera estable, las células fueron expuestas al compuesto de prueba. El protocolo de voltaje estándar fue pasar del potencial de retención de -80 mV a +20 mV por 4.8 seg, repolarizar a -50 mV por 5 seg y luego volver al potencial de retención original (-80 mV). Este protocolo de voltaje se corrió una vez cada 15 seg (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 μ 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 activa 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 se desactiva.

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 μ M mostraron una inhibición de la corriente

de ión potasio de menos de aproximadamente 20 %, típicamente, menos de aproximadamente 15 %

Ensayo 5 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 termoestáticamente 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 efectivo para reducir la capa de límite no agitada.

El estudio de impregnación 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 10×10^{-6} cm/seg indicativo de biodisponibilidad favorable Los compuestos de la invención que fueron probados en este ensayo mostraron valores K_p entre aproximadamente 10×10^{-6} cm/seg y aproximadamente 50×10^{-6} cm/seg, típicamente entre aproximadamente 20×10^{-6} cm/seg y aproximadamente 40×10^{-6} cm/seg

Ensayo 6 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 sanguíneas 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

405

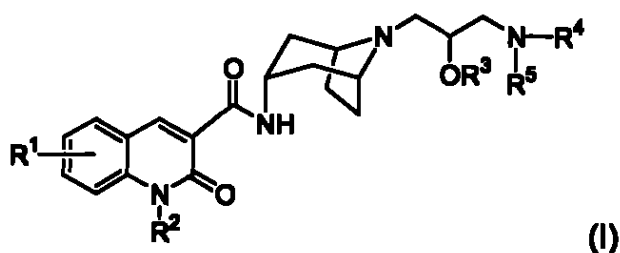
$$F(\%) = AUC_{PO}/AUC_{IV} \times Dosis_{IV}/Dosis_{PO} \times 100\%$$

Se espera que los compuestos de prueba que muestran valores mayores de los parámetros C_{max} , $AUC(0-t)$, y $F(\%)$ en 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 0.1 a aproximadamente 0.25 $\mu\text{g/mL}$, y los valores $AUC(0-t)$ que varían de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.9 $\mu\text{g hr/mL}$. A manera de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tenía un valor C_{max} de 0.17 $\mu\text{g/mL}$, un valor $AUC(0-t)$ de 0.66 $\mu\text{g hr/mL}$ y biodisponibilidad oral ($F(\%)$) en el modelo de rata de aproximadamente 35 %.

Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos 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, etapa o etapas de proceso, 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 fórmula (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} ,

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R^4 es $-S(O)_2R^6$ o $-C(O)R^7$,

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_1 , o $-CH_2-$ píndilo,

R^6 es alquilo C_{1-3} ,

o, R^5 y R^6 tomados juntos forman alquilenilo C_{3-4} , y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o píndilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo

2 El compuesto de la Reivindicación 1 en donde

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} , o $-CH_2-$ píndilo, y

R^6 es alquilo C_{1-3}

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

4 El compuesto de la Reivindicación 2, en donde R^2 es alquilo C_{3-4}

5 El compuesto de la Reivindicación 2, en donde R^4 es $-S(O)_2R^6$

- 6 El compuesto de la Reivindicación 5 en donde R^4 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
- 7 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$
- 8 El compuesto de la Reivindicación 7 en donde R^7 es hidrógeno o metilo
- 9 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde R^5 es hidrógeno o metilo
- 10 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde
 R^1 es hidrógeno,
 R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{4-5} ,
 R^3 es hidrógeno,
 R^4 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$,
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,
 R^6 es alquilo C_{1-3} , y
 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}
- 11 El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-hidroxi-}3\text{-(metanosulfonil-metil-amino)propil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-metoxi-}3\text{-(metanosulfonil-metil-amino)propil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[3\text{-(metanosulfonil-piridin-3-ilmetil-amino)-}2\text{-metoxipropil}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-hidroxi-}3\text{-metanosulfonilamino}]\text{-}8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(metanosulfonil-pindin-3-ilmetil-amino)-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-[metil-(pindin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-[(pindin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-metoxi-3-[metil-(pindin-4-carbonil)amino]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-pindin-3-ilmetil-amino)-2-metoxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-acetilamino-2-hidroxi]propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxi-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(formil-metil-amino)-2-hidroxi-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-formilamino-2-hidroxi-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxi-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(formil-metil-amino)-2-hidroxi-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 5-bromo-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-etilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(1,1-dioxo-2-isotiazolidinil)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros del mismo

12 El compuesto de la Reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona de

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-hidroxi-3-metanosulfonilamino)propil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*S*)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(formil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(acetil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-3-(formil-metil-amino)-2-hidroxipropil]-8-azabicyclo[3 2 1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

204

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros del mismo

13 El compuesto de la Reivindicación 12, en donde el compuesto se selecciona de

{{(1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico,

{{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonilamino)-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinona-3-carboxílico, y

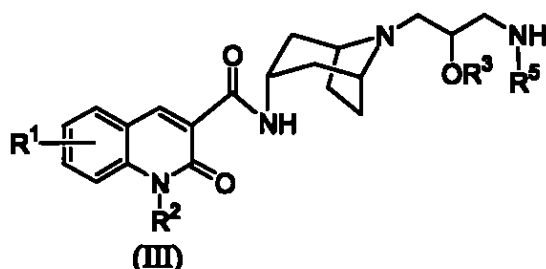
sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros del mismo

14 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable

15 Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 para uso en terapia

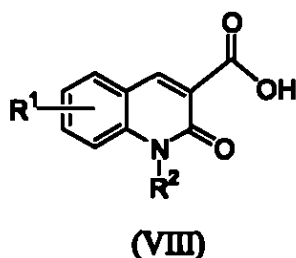
16 Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, el proceso comprende

(a) la reacción de un compuesto de formula (III)

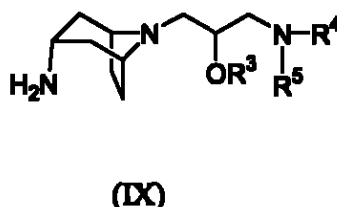


con compuesto de la formula $L-R^4$ en donde L es un grupo saliente, o $L-R^4$ representa $HO-C(O)R^7$, o

(b) la reacción de un compuesto de formula (VIII)

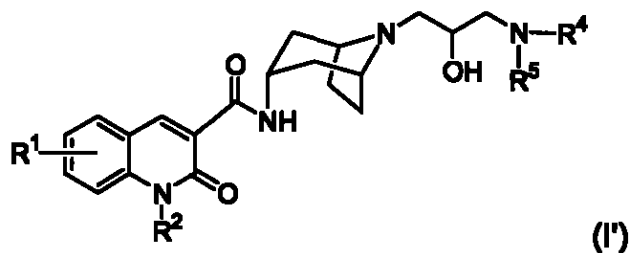


con un compuesto de formula (IX)

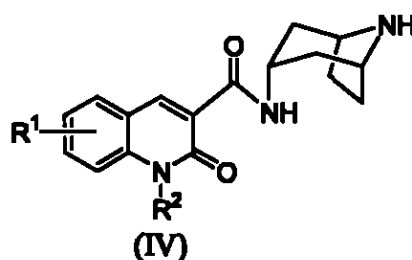


para dar un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo

17 Un proceso para preparar un compuesto de formula (I'),



en donde R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 se definen como en la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo, el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (IV)



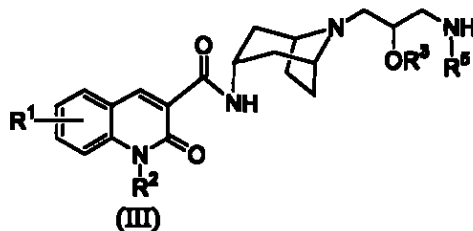
o una sal del mismo con un compuesto de formula (XI)



para dar un compuesto de formula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo

18 El producto preparado mediante el proceso de la Reivindicación 16 o Reivindicación 17

19 Un compuesto de formula (III)



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} .

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

R^4 es $-S(O)_2R^6$ o $-C(O)R^7$, y

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{2-3} sustituido con $-OH$ o alcoxi C_{1-3} , o $-CH_2-$ pindilo,

o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad 06-101257-00000-0000
 Feo 2006-10-06 17 12:25 Dep 2020 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTEYU
 Ene 370 FASERACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folio 205



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] 109
- ◆ 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 octubre 06 de 2006

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