



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

X f

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No. 07-7300

54 TÍTULO "1,1,2,2-TETRACHETERO)ARILETANOS
O 1,1,2-TRICHETERO)ARIL-2-HETEROBICICLILETANOS
Como INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 401/14, A61K,
31/44, 31/63, A61P 9/00, 9/06

71 SOLICITANTE MERCK Y CO, INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO ALICIA LLOREDA RICAURTE
TP 53275

22 BOGOTÁ, D. C., 25 ENERO 2007



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-007300-00000-0000

Tel: 2007-01-25 10:41:41 Dep. 2007-01-25 10:41:41

100.11 PATENTE

Dep: 378 FASE NACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

Form: 100

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: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)

(72)

Nombre: BILODEAU Mark T.; WU Zhical y HARTNETT John.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/026334

Fecha: 25/07/05

Publicación Internacional No. WO 2006/028590 A1

Fecha: 16/03/06

6

Título (54)

"1,1, 2,2-TETRA(HETERO) ARILETANOS O 1,1,2-TRI(HETERO)ARIL-2-HETEROCICLILETANOS COMO INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO"

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/14; A61K 31/44, 31/63; A61P 9/00, 9/06.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29/07/04

(31) Número de Solicitud

60/592,181

9

Comprobante de Pago No. 07 - 1.083

Fecha: 05/01/07

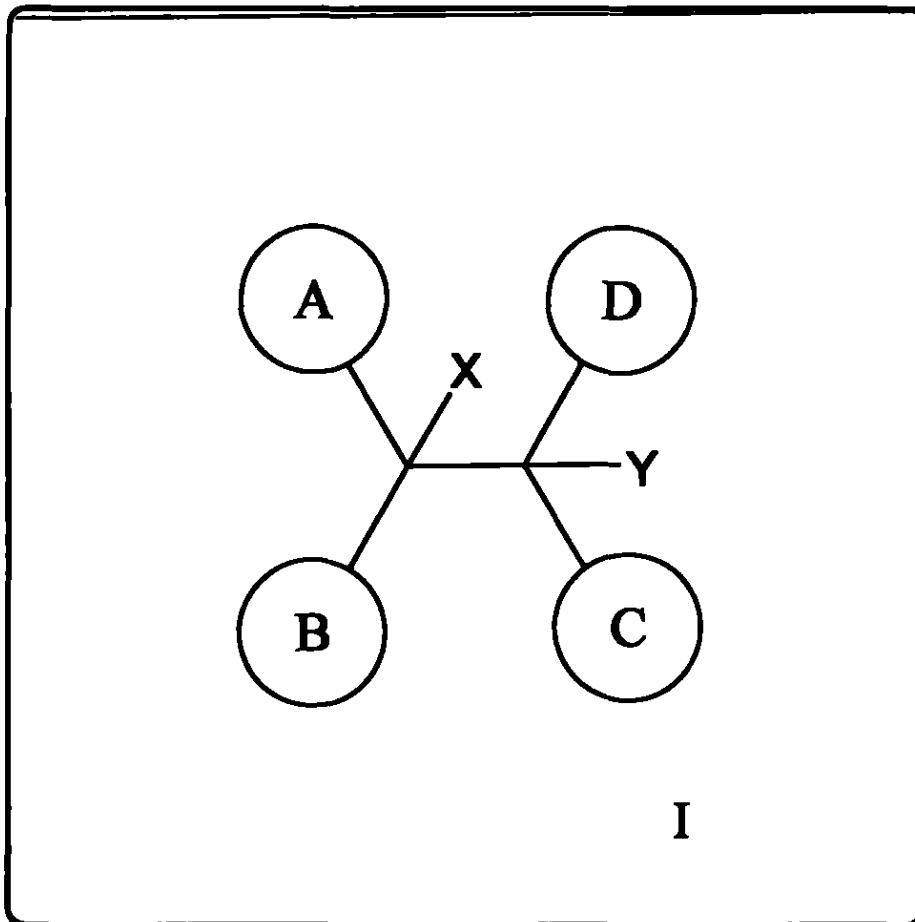
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C: 39.690.713 Uuaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-007300-00000-0000
Fec: 2007-01-26 15:56:41 Dep: 2007 NUEVO REAJUSTE
100.11 PATENTE
EVS: 2/18 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,083
FECHA : ENERO 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44293368	05/01/2007	6,892,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A 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 LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/
Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA,
y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ
otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

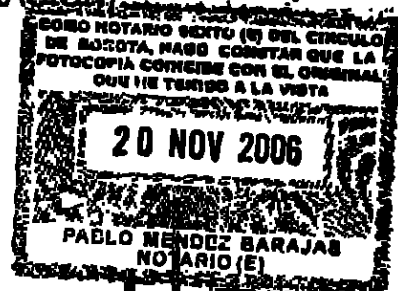
Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey



APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

5

Este documento público

- 2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
- 3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

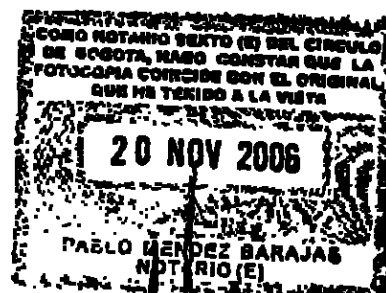
CERTIFICADO

- 5. en Trenton, New Jersey
- 6. el día 14 de octubre, 2004
- 7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
- 8. Número A210632
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
JCO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U56655
Martha Archinegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESENYENA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO



Martha Archinegas
MARTHA LUCIA ARCHINEGAS S.A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MINIST CIA

5

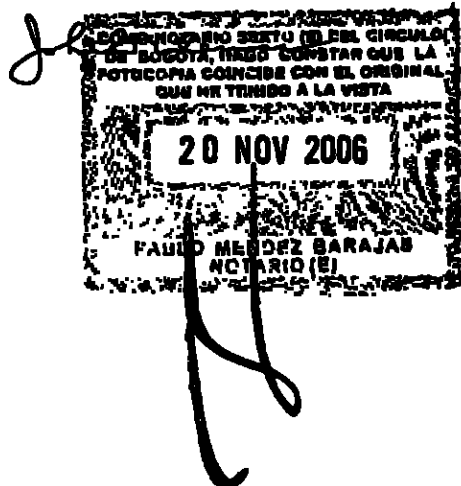
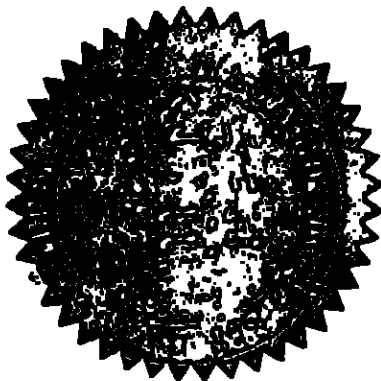
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, 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 creyeren 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,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

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

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

PAULO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Marglotta*
Donna L. Marglotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

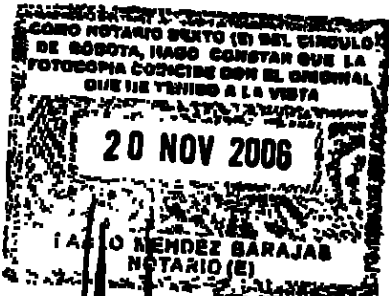
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al ple de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotto,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this Instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.



Expediente No		07007300	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	✓	
10	OTROS:		

Observaciones:

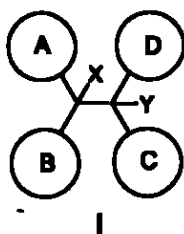
Arte final

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07007300		(51) Int Cl: C07D 401/14	
(22) Fecha de solicitud: 25-01-07		(71) Solicitante(s): MERCK & CO., INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/592,181	29-07-04	US
		(72) Inventor(es): BILODEAU Mark T.; WU Zhical y HARTNETT John.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 28-02-07		(87) Publicación internacional
(86)	Fecha de presentación de la solicitud PCT: 25-07-05		Fecha: 16-03-06
	No. de solicitud PCT/US2005/026334		No. publicación: WO 2006/028590 A1
(54) Título: 1,1, 2,2-TETRA(HETERO) ARILOTANOS O 1,1,2-TRI(HETERO)ARIL-2-HETEROCICLILHETANOS COMO INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO			

Resumen - Relvindicación(es):

Relvindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula I:



en la que:

A, B y C se seleccionan independientemente del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo, y
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
 - c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,

dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R⁴, disustituido con grupos seleccionados independientemente de R⁴, trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R⁴, o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R⁴, y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R⁴ del anillo heteroarilo en

1

10

uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes A, B y C es un anillo heteroarilo;

D se selecciona del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo,
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
 - c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
- 3) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, en el que el punto de unión del anillo heterocíclico es un átomo de carbono,
estando dicho anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico saturado no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

X e Y se seleccionan independientemente del grupo consistente en H y OR^5 ;

R^a , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y halógeno;

R^4 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, CN, $CR^4=C(R^5)_2$, $(CR^a_2)_nOR^5$, $(CR^a_2)_nN(R^5)_2$, $(CR^a_2)_n C(O)R^5$, $N(R^5)C(O)R^5$, $C(O)OR^5$ y $N(R^5)S(O)_mR^5$;

R^5 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

m es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y

n es, de forma independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

M

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 PCT 21731YS	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/026334	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25/07/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 29/07/2004
Solicitante MERCK & CO., 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 10 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 sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ que es el idioma de una traducción proporcionada para la determinación de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

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

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

4. Respecto al título,

- ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.
- ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:
**1,1, 2,2-TETRA(HETERO) ARILETANOS O 1,1,2-TRI(HETERO)ARIL-2-HETEROCICLILETANOS
 COMO INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO**

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 es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

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

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

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

Aunque las reivindicaciones 5-7 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

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

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

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

- Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

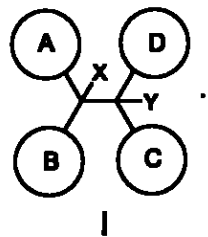
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

Casilla IV Resumen del texto (Continuación del Item 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura



útiles como inhibidores del canal de potasio para tratar arritmias cardíacas.

18

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US2005/026334		
A. CLASIFICACION DE MATERIA C07D401/14 A61K31/444 A61P9/06				
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)				
C07D				
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados				
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)				
EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN, PAJ, Dato WPI				
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES				
Categoría *	Citaación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.		
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; XP002365390 recuperado de XFIRE Database accession no. 9712968/BRN resumen & D'ALESSANDRO, D. M. ET AL.: " Complejos mono y dinuclares de los ligandos 3,4-di(2-piridil)-1,2,5-oxadiazol y 3,4-di(2-piridil)- 1,2,5-tiazol; nuevos puentes que permiten interacciones metal-metal inusuales, vol. 56, no.7, 2003, páginas 657-664, CSIRO PUBLISHING, MELBOURNE; AU	1-3		
☒ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.				
* Categorías especiales de documentos citados:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> '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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes </td> </tr> </table>			'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 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
'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 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes			
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 1 de Febrero de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 20/02/2006		
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Hoepfner, W		

16

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; XPO02365391 recuperado de XFIRE Database accession no. 6423228/BRN resumen & STEEL, P. J. ET AL.: " Química de coordinación del di-2- piridilmetano y ligantes de puente relacionados con plata(I), cobre(II) paldio (II) y zinc (II)." DALTON TRANSACTIONS., no.23, 2003, páginas 4505-4515, RSC PUBLISHING, CAMBRIDGE; GB	1-3
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XPO02365392 recuperado de STN Database accession no. 1957:71471 resumen & R. HABERL ET AL. : "Química del 1,2-di-alfa-piridil- 1,2-difeniletano "MONATSHFTE FUER CHEMIE., vol. 88, 1957, página 47-51, SPRINGER VERLAG, VIENNA; AT	1
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XPO02365393 recuperado de STN Database accession no. 1964:16544 resumen & W. CZUBA: " Efecto de los grupos sustituyentes en el re arreglo de los derivados de 3- nitroaminopiridina" BULLETIN DE L'ACADEMIE POLONAISE DES SCIENCES. SERIE DES SCIENCES CHIMIQUES., vol. 8, no.6, 1960, páginas 281-284, WARSZAW; PL	1
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; XPO02365394 recuperado de XFIRE Database accession no. 1025723/BRN resumen -/--	1

127

27

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	E. F. PRATT ET AL. : "oxidación por sólidos. II. Preparación de tetraariletanos o diaril cetonas por la oxidación de diarilmetanos con dióxido de manganeso" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 28, 1963, páginas 638-642, XP002365162 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US página 639, columna izquierda, Table I, paragrafo "diarilmethanos asimétrico" página 640, columna izquierda, ecuación (4)	1
X	M. R. KAGELMAN ET AL.: "El re arreglo de pinacol en las series heterocíclicas.I. analogos de piridina de benzopinacol" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 75, 1953, páginas 4649-4651, XP002365163 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US páginas 4650-4651, sección "Experimental"	1
X	N. D. HEINDEL ET AL. : " Fotoreducción dimérica en 2-metilbenzofenonas" TETRAHEDRON LETTERS, no.32, 1968, páginas 3579-3582, XP002365164 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. NL página 3580, Tabla	1
X	V. J. TRAYNELIS ET AL.: "Reacciones de los N-oxidos de la 4- alquilpiridina con dimetil sulfoxido" TETRAHEDRON LETTERS, no.42, 1969, páginas 3619-3622, XP002365165 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM; NL página 3650, Comp. No. 5a)	1
X	S. BANK ET AL. : "Efecto del sustituyente en la oxidación electroquímica de aniones arilme" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 52, 1987, páginas 5105-5111, XP002365166 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US páginas 5110, columna izquierda, paragraph 8 - página 5110, column derecha, paragraph 3	1
	----- -/--	

19 16

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	F. J. VILLANI ET AL.: "Agentes hipocolesterémicos. I. Estilbazoles y dihidro estilbazoles sustituidos" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 13, no.3, 1970, páginas 359-366, XP002365172 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US página 359, resumen página 361, Tabla, Comp. No.37	1, 8, 9
X	A. RICHARDSON, JR. ET AL.: "Triarilpiridil etanoles y triarilpiridil etilenos. Química y efectos antifertilidad" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 18, no.7, 1975, página 689-691, XP002365173 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US página 689, resumen página 690, Tabla I	1, 8, 9
A	WO 03/059873 A (POSEIDON PHARMACEUTICALS A/S; GOULIAEV, ALEX, HAAHR; SLOEK, FRANK, ABI) 24 de Julio 2003 (2003-07-24) página 1, línea 5-7 página 49, Comps. No.12, 13 — -/-	1-9

21

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03059873	A	24-07-2003	AU 2003201273 A1 30-07-2003
			EP 1465863 A1 13-10-2004
			JP 2005514454 T 19-05-2005
			US 2005009816 A1 13-01-2005

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21731YS	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/026334	International filing date (day/month/year) 25/07/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/07/2004
Applicant MERCK & CO., 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 10 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



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. 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:

**1, 1, 2, 2-TETRA (HETERO) ARYLETHANES OR 1, 1, 2-TRI (HETERO) ARYL-2-HETEROCYCLYLETHANES
AS POTASSIUM CHANNEL INHIBITORS**

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 36.2(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/US2005/026334

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 5-7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

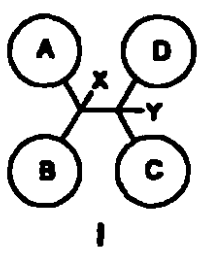
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐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

Remark on Protest

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

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

The present invention relates to compounds having the structure



useful as potassium channel inhibitors to treat cardiac arrhythmias.

23

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/14 A61K31/444 A61P9/06

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)
C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
44 X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; XP002365390 retrieved from XFIRE Database accession no. 9712968/BRN abstract & D'ALESSANDRO, D. M. ET AL.: "Mono- and di-nuclear complexes of the ligands 3,4-di(2-pyridyl)-1,2,5-oxadiazole and 3,4-di(2-pyridyl)-1,2,5-thiadiazole; new bridges allowing unusually strong metal-metal interactions" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 56, no. 7, 2003, pages 657-664, CSIRO PUBLISHING, MELBOURNE; AU -/-	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2006

Date of mailing of the international search report

20/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Hoepfner, W

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
24 X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; XP002365391 retrieved from XFIRE Database accession no. 6423228/BRN abstract & STEEL, P. J. ET AL.: "Coordination chemistry of di-2-pyridylmethane and related bridging ligands with silver(I), copper(II), palladium(II) and zinc(II)" DALTON TRANSACTIONS., no. 23, 2003, pages 4505-4515, RSC PUBLISHING, CAMBRIDGE; GB	1-3
25 X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002365392 retrieved from STN Database accession no. 1957:71471 abstract & R. HABERL ET AL.: "1,2-Di-.alpha.-pyridyl-1,2-diphenylethane " MONATSHFTE FUER CHEMIE., vol. 88, 1957, pages 47-51, SPRINGER VERLAG, VIENNA; AT	1
26 X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002365393 retrieved from STN Database accession no. 1964:16544 abstract & W. CZUBA: "Effects of substituent groups on the rearrangement of 3-nitroaminopyridine derivatives" BULLETIN DE L'ACADEMIE POLONAISE DES SCIENCES. SERIE DES SCIENCES CHIMIQUES., vol. 8, no. 6, 1960, pages 281-284, WARSZAW; PL	1
27 X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; XP002365394 retrieved from XFIRE Database accession no. 1025723/BRN abstract -/-	1
6		

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
28 X	& G. N. WALKER: "Palladium-catalyzed hydrogenation of pyridines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 27, 1962, pages 2966-2967, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US ----- DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002365395 retrieved from STN Database accession no. 1970:43371 abstract & K. K. CHIU ET AL.: "Reaction of substituted pyridines with free tert-butoxy radicals" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY., vol. 19, 1969, pages 2758-2761, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB	1
29 X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002365396 retrieved from STN Database accession no. 1974:26410 abstract & K. K. CHIU ET AL.: "Infrared and Raman spectra of 1,2-bis(4-pyridyl)ethanes" SPECTROCHIMICA ACTA. PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, vol. 29, no. 11, 1973, pages 1947-1952, ELSEVIER, AMSTERDAM; NL	1
30 X	E. V. BROWN ET AL.: "Pinacol Rearrangement of Quinoline Analogs of Benzopinacol and Evidence for Rearrangement under the Conditions of Electron Impact" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 6, no. 4, 1969, pages 567-570, XP002365161 PROVO, UT; US page 567, left-hand column, Equation I page 567, right-hand column, Equation II page 569, paragraph "Experimental" ----- -/--	1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
31 X	E. F. PRATT ET AL.: "Oxidation by Solids. II. The Preparation of Either Tetraarylethanes or Diaryl Ketones by the Oxidation of Diarylmethanes with Manganese Dioxide" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 28, 1963, pages 638-642, XP002365162 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US page 639, left-hand column, Table I, paragraph "unsymmetrical diarylmethanes" page 640, left-hand column, equation (4)	1
32 X	M. R. KAGELMAN ET AL.: "The Pinacol Rearrangement in the Heterocyclic Series. I. Pyridine Analogs of Benzopinacol" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 75, 1953, pages 4649-4651, XP002365163 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US pages 4650-4651, section "Experimental"	1
33 X	N. D. HEINDEL ET AL.: "Dimeric Photoreduction in 2-Methylbenzophenones" TETRAHEDRON LETTERS, no. 32, 1968, pages 3579-3582, XP002365164 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. NL page 3580, Table	1
34 X	V. J. TRAYNELIS ET AL.: "Reactions of 4-Alkylpyridine N-Oxides with Dimethyl Sulphoxide" TETRAHEDRON LETTERS, no. 42, 1969, pages 3619-3622, XP002365165 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM; NL page 3650, Compd. No. 5a)	1
35 X	S. BANK ET AL.: "Substituent Effect on the Electrochemical Oxidation of Arylmethyl Anions. 4. Effect of Pyridine Rings" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 52, 1987, pages 5105-5111, XP002365166 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US page 5110, left-hand column, paragraph 8 - page 5110, right-hand column, paragraph 3	1
6	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2003)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
36 X	J. J. EISCH ET AL.: "Coordination-Induced Reductive Elimination and Titanium(II) Carbenoid Transfer in Reactions of Dialkyltitanium(IV) Complexes with Unsaturated Organic Substrates" ORGANOMETALLICS., vol. 22, 2003, pages 24-26, XP002365167 ACS, WASHINGTON, DC; US page 25, Table, entry 16	1
37 X	M. ABE ET AL.: "Oxidative Ring-Opening Reaction of Cyclopropanone Acetals with Carbonyl Compounds via Photoinduced Electron Transfer. Generation of a .beta.-Carbonyl Radical Species and Its Application to the Synthesis of .gamma.-Hydroxy Ester Derivatives" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 60, 1965, pages 3065-3073, XP002365168 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US page 3067, left-hand column, Table 2, entry 4, Compd. No. 6d	1
38 X	H. E. ZIMMERMAN ET AL.: "Control of the Stereochemistry of Kinetic Protonation: Intramolecular Proton Delivery" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 64, 1999, pages 6635-6645, XP002365169 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US page 6642, left-hand column, paragraph 3	1
39 X	E. V. BROWN ET AL.: "Photochemical Preparation and rearrangement of Some Symmetrical Methoxypyridyl Phenyl Glycols (Pinacols)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 8, no. 6, 1971, pages 967-973, XP002365170 PROVO, UT; US page 969, Table II	1
40 X	M. L. BLACK ET AL.: "2-(2-Pyridyl)-1,2-diaryl alkanols as hypocholesteremic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 10, no. 4, 1967, pages 565-575, XP002365171 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US page 565, Formulae I, II, III Table 1	1,8,9
6	-/--	

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
41 X	F. J. VILLANI ET AL.: "Hypocholesteremic Agents. I. Substituted Stilbazoles and Dihydrostilbazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 13, no. 3, 1970, pages 359-366, XP002365172 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US page 359, abstract abstract page 361, Table, Compd. No. 37	1,8,9
42 X	A. RICHARDSON, JR. ET AL.: "Triarylpyridylethanols and Triarylpyridylethylenes. Chemistry and Antifertility Effects" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 18, no. 7, 1975, pages 689-691, XP002365173 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US page 689, abstract page 690, Table I	1,8,9
43 A	WO 03/059873 A (POSEIDON PHARMACEUTICALS A/S; GOULIAEV, ALEX, HAAHR; SLOEK, FRANK, ABI) 24 July 2003 (2003-07-24) page 1, lines 5-7 page 49, Compds. No. 12, 13	1-9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/026334

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059873	A	24-07-2003	AU 2003201273 A1	30-07-2003
			EP 1465863 A1	13-10-2004
			JP 2005514454 T	19-05-2005
			US 2005009816 A1	13-01-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

16 de Marzo de 2006 (16.03.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2006/028590 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(74) Representante común: MERCK & CO., INC.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
(US).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/026334

(22) Fecha de Registro Internacional: 25 de Julio de 2005
(25.07.2005)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/592,181 29 de Julio de 2004 (29.07.2004) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): BILODEAU, Mark, T. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WU, Zhical [CN/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). HARTNETT,
John [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
(US).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase 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, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

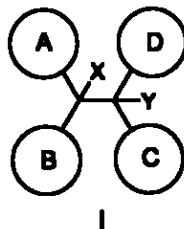
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de protección regional disponible):
patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente
europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,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

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para
modificar las reivindicaciones y ser republicadas de nuevo
en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: 1,1, 2,2-TETRA(HETERO) ARILETANOS O 1,1,2-TRI(HETERO)ARIL-2-HETEROCICLILETANOS
COMO INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura Fórmula I útiles como inhibidores
del canal de potasio para tratar arritmias cardíacas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 March 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/028590 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2005/026334
- (22) International Filing Date: 25 July 2005 (25.07.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/592,181 29 July 2004 (29.07.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BILODEAU, Mark, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WU, Zhical [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). HARTNETT, John [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

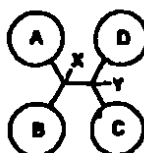
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: 1,1,2,2-TETRA (HETERO) ARYL-ETHANES OR 1,1,2-TRI (HETERO) ARYL-2-HETEROCYCLYLETHANES AS POTASSIUM CHANNEL INHIBITORS



(I)

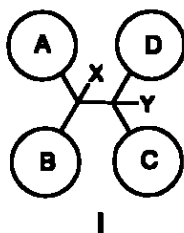
(57) Abstract: The present invention relates to compounds having the structure Formula (I) useful as potassium channel inhibitors to treat cardiac arrhythmias.

WO 2006/028590 A1

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

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula I:



en la que:

A, B y C se seleccionan independientemente del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo, y
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
 - c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,

dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R⁴, disustituido con grupos seleccionados independientemente de R⁴, trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R⁴, o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R⁴, y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R⁴ del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes A, B y C es un anillo heteroarilo;

D se selecciona del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo,
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y

35

c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y

3) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, en el que el punto de unión del anillo heterocíclico es un átomo de carbono,

estando dicho anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico saturado no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

X e Y se seleccionan independientemente del grupo consistente en H y OR^5 ;

R^a , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y halógeno;

R^4 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, CN, $CR^4=C(R^5)_2$, $(CR^a)_nOR^5$, $(CR^a)_nN(R^5)_2$, $(CR^a)_n C(O)R^5$, $N(R^5)C(O)R^5$, $C(O)OR^5$ y $N(R^5)S(O)_mR^5$;

R^5 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

m es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y

n es, de forma independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

A es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, en el que el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de anillo N, estando dicho anillo heteroarilo no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable no está sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

B es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de N,

dicho anillo heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

C se selecciona del grupo consistente en 1) un anillo arilo, y 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, en el que el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 átomo de N, dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo o heterocíclico N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; y

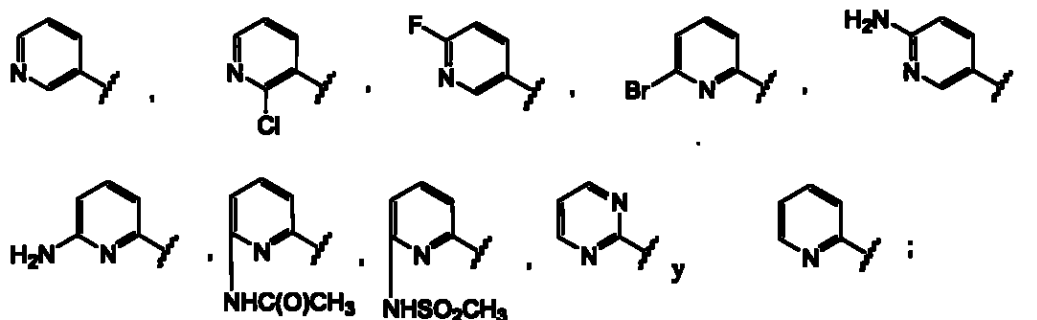
D es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de anillo N, y dicho anillo heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

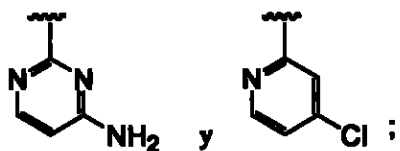
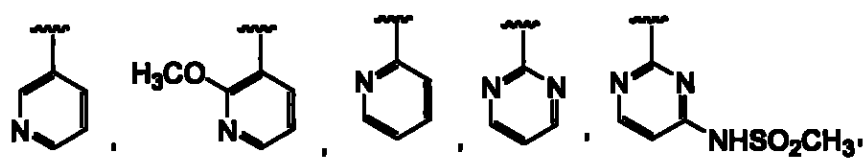
X se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y -OH;

Y se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y -OH;

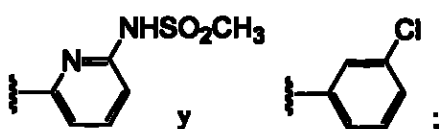
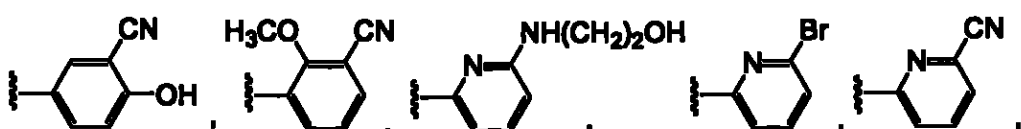
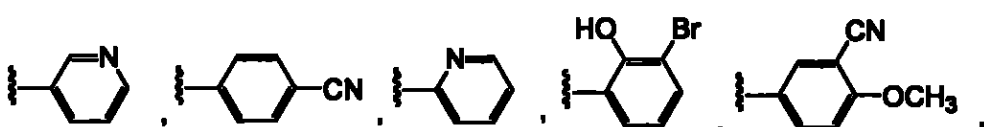
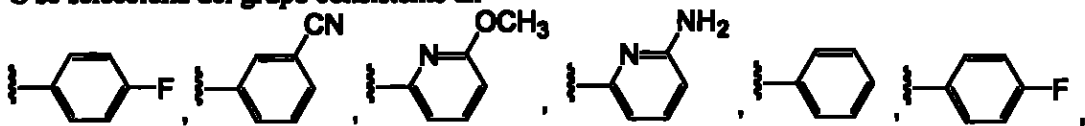
A se selecciona del grupo consistente en



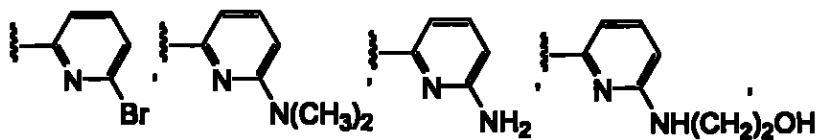
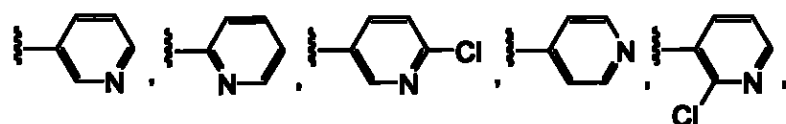
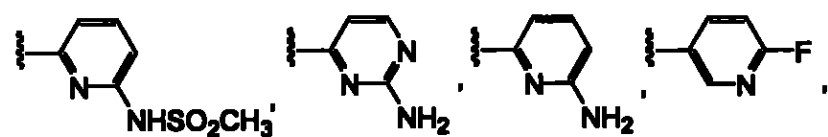
B se selecciona del grupo consistente en



C se selecciona del grupo consistente en



D se selecciona del grupo consistente en



[illegible]

(S)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletıl]benzonitrilo.

40

5. Un procedimiento para tratar un estado patológico en un mamífero, tratamiento que se efectúa o está facilitado por inhibición de $K_v1.5$, que comprende administrar un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz en la inhibición de $K_v1.5$.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el estado patológico es una arritmia cardíaca.

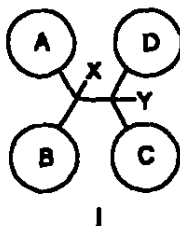
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la arritmia cardíaca es fibrilación auricular.

8. Una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la reivindicación 1 o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable o sus hidratos.

9. Una composición farmacéutica preparada combinando el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having the formula I:



wherein:

A, B and C are independently selected from the group consisting of:

- 1) an aryl ring, and
- 2) a heteroaryl ring, wherein the point of attachment to the heteroaryl ring is a carbon atom, and the heteroaryl ring is selected from the group consisting of:
 - a) a 5-membered unsaturated monocyclic ring with 1, 2, 3, or 4 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O or S,
 - b) a 6-membered unsaturated monocyclic ring with 1, 2, 3, or 4 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O or S, and
 - c) an 8-, 9- or 10-membered unsaturated bicyclic ring with 1, 2, 3, or 4 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O or S,

said aryl and heteroaryl ring is unsubstituted, mono-substituted with R^4 , disubstituted with groups independently selected from R^4 , trisubstituted with groups independently selected from R^4 , or tetrasubstituted with groups independently selected from R^4 , and wherein any stable S or N heteroaryl or heterocyclic ring atom is unsubstituted or substituted with oxo, said heteroaryl ring R^4 substitutions being on one or more heteroaryl ring carbon atoms; provided that at least one of substituents A, B and C is a heteroaryl ring;

D is selected from the group consisting of:

- 1) an aryl ring,
- 2) a heteroaryl ring, wherein the point of attachment to the heteroaryl ring is a carbon atom, and the heteroaryl ring is selected from the group consisting of:
 - a) a 5-membered unsaturated monocyclic ring with 1, 2, 3, or 4 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O or S,
 - b) a 6-membered unsaturated monocyclic ring with 1, 2, 3, or 4 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O or S, and

41

c) an 8-, 9- or 10-membered unsaturated bicyclic ring with 1, 2, 3, or 4 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O or S, and

3) a 4-6 membered saturated heterocyclic ring with 1, 2 or 3 heteroatom ring atoms selected from the group consisting of N, O and S, wherein the point of attachment to the heterocyclic ring is a carbon atom,

said aryl, heteroaryl, saturated heterocyclic ring is unsubstituted, mono-substituted with R^4 , disubstituted with groups independently selected from R^4 , trisubstituted with groups independently selected from R^4 , or tetrasubstituted with groups independently selected from R^4 , and wherein any stable S or N heteroaryl or heterocyclic ring atom is unsubstituted or substituted with oxo, said heteroaryl ring R^4 substitutions being on one or more heteroaryl ring carbon atoms;

X and Y are independently selected from the group consisting of H and OR^5 ;

R^a , in each instance in which it appears, is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, and halogen;

R^4 , in each instance in which it appears, is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, CN, $CR^4=C(R^5)_2$, $(CR^a)_nOR^5$, $(CR^a)_nN(R^5)_2$, $(CR^a)_n C(O)R^5$, $N(R^5)C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, and $N(R^5)S(O)_mR^5$;

R^5 , in each instance in which it appears, is independently selected from the group consisting of hydrogen, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 alkyl, unsubstituted or substituted C_3 - C_{10} cycloalkyl, unsubstituted or substituted aryl, and unsubstituted or substituted heterocyclyl;

m is independently 0, 1 or 2; and

n is independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

2. A compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is a heteroaryl ring, wherein the point of attachment to the heteroaryl ring is a carbon atom, wherein the heteroaryl ring is a 6-membered unsaturated monocyclic ring with 1 or 2 N ring atoms, said heteroaryl ring is unsubstituted, mono-substituted with R^4 , disubstituted with groups independently selected from R^4 , trisubstituted with groups independently selected from R^4 , or tetrasubstituted with groups independently selected from R^4 , and wherein any stable N heteroaryl ring atom is unsubstituted or substituted with oxo, said heteroaryl ring R^4 substitutions being on one or more heteroaryl ring carbon atoms;

B is a heteroaryl ring, wherein the point of attachment to the heteroaryl ring is a carbon atom, and the heteroaryl ring is a 6-membered unsaturated monocyclic ring with 1 or 2 N atoms, said heteroaryl ring is unsubstituted, mono-substituted with R^4 , disubstituted with groups independently selected from R^4 , trisubstituted with groups independently selected from R^4 , or tetrasubstituted with groups independently selected from R^4 , and wherein any stable N heteroaryl ring atom is unsubstituted

AB

or substituted with oxo, said heteroaryl ring R^4 substitutions being on one or more heteroaryl ring carbon atoms;

C is selected from the group consisting of 1) an aryl ring, and 2) a heteroaryl ring, wherein the point of attachment to the heteroaryl ring is a carbon atom, wherein the heteroaryl ring is a 6-membered unsaturated monocyclic ring with 1 N atom, said aryl and heteroaryl ring is unsubstituted, mono-substituted with R^4 , disubstituted with groups independently selected from R^4 , trisubstituted with groups independently selected from R^4 , or tetrasubstituted with groups independently selected from R^4 , and wherein any stable N heteroaryl or heterocyclic ring atom is unsubstituted or substituted with oxo, said heteroaryl ring R^4 substitutions being on one or more heteroaryl ring carbon atoms; and

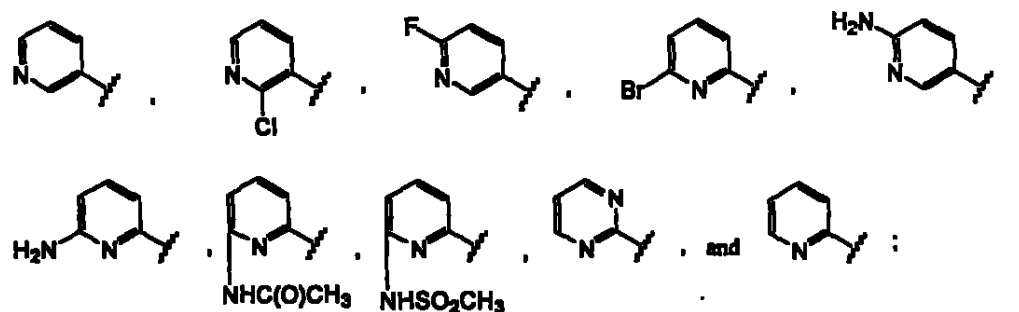
D is a heteroaryl ring, wherein the point of attachment to the heteroaryl ring is a carbon atom, and the heteroaryl ring is a 6-membered unsaturated monocyclic ring with 1 or 2 N ring atoms, and said heteroaryl ring is unsubstituted, mono-substituted with R^4 , disubstituted with groups independently selected from R^4 , trisubstituted with groups independently selected from R^4 , or tetrasubstituted with groups independently selected from R^4 , and wherein any stable N heteroaryl ring atom is unsubstituted or substituted with oxo, said heteroaryl ring R^4 substitutions being on one or more heteroaryl ring carbon atoms.

3. A compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

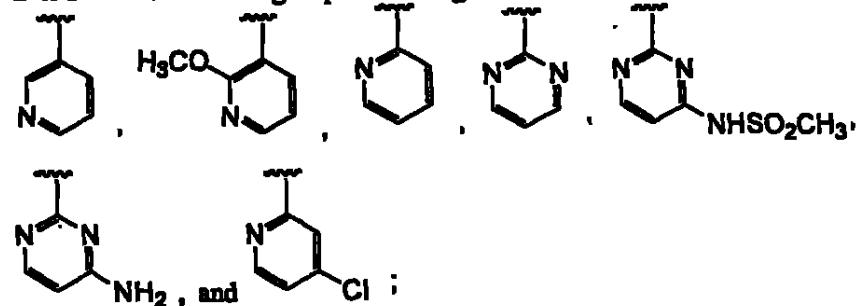
X is selected from the group consisting of hydrogen and -OH;

Y is selected from the group consisting of hydrogen and -OH;

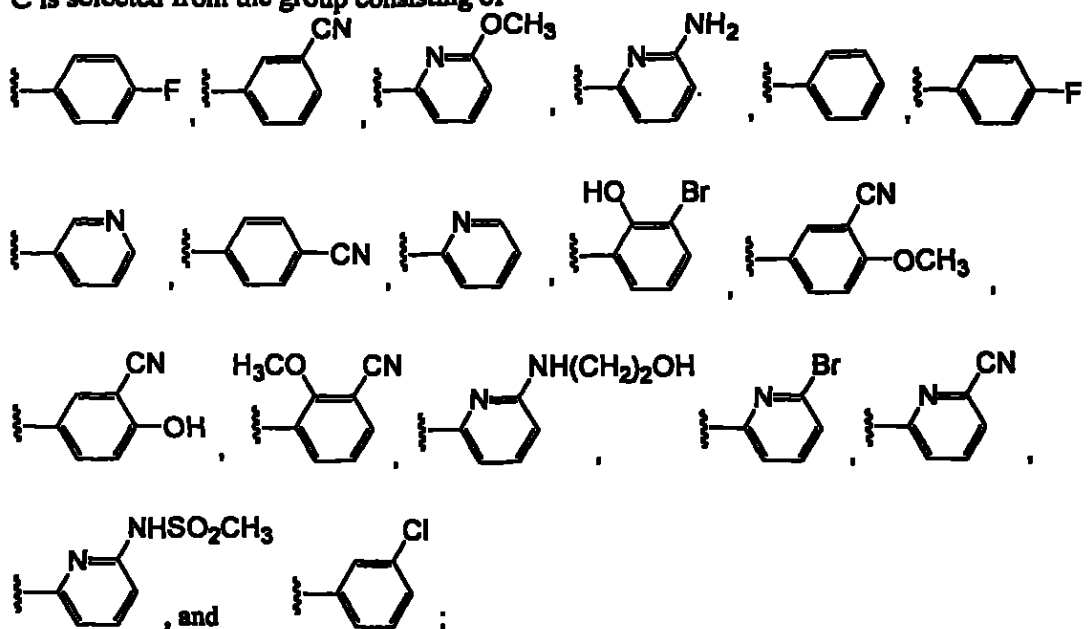
A is selected from the group consisting of



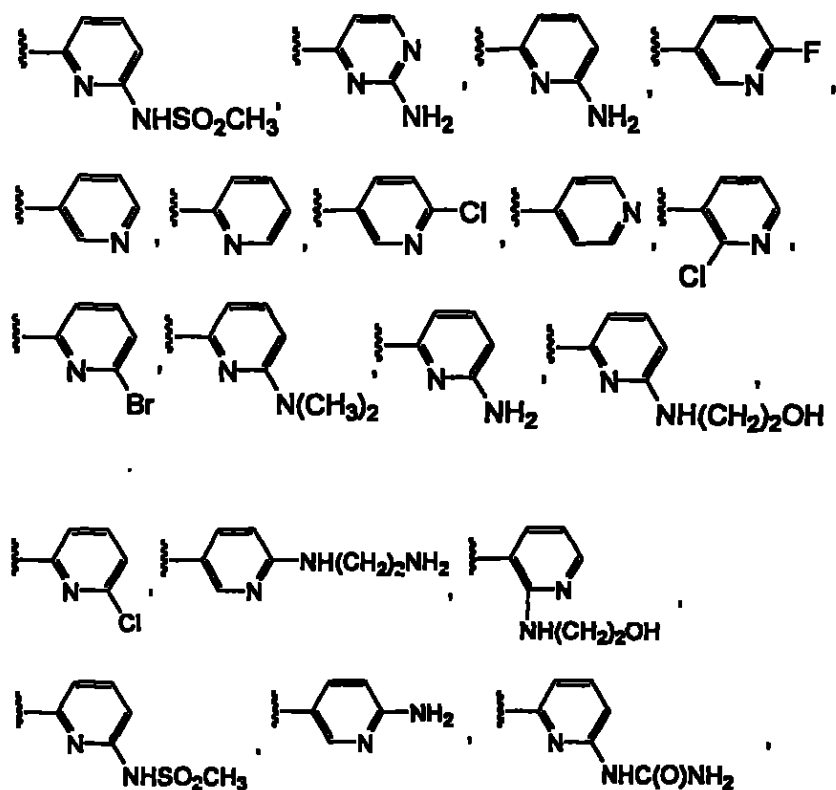
B is selected from the group consisting of

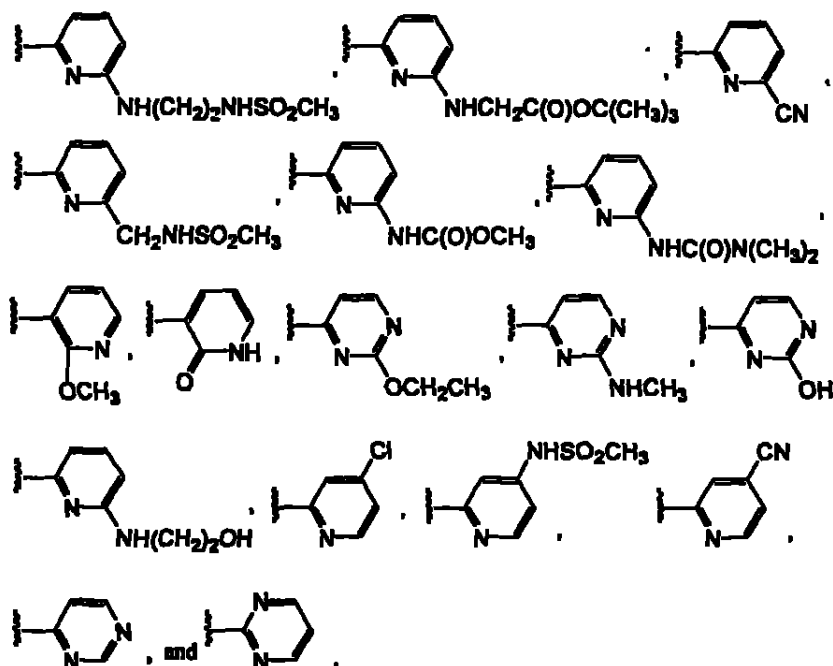


C is selected from the group consisting of



D is selected from the group consisting of





4. A compound of Claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from the group consisting of
- (*R*)-*N*-{6-[1-(4-fluorophenyl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]pyridin-2-yl}methanesulfonamide,
 - (*S*)-*N*-{6-[1-(4-fluorophenyl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]pyridin-2-yl}methanesulfonamide,
 - (*R*)-*N*-{6-[1-(3-cyanophenyl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]pyridin-2-yl}methanesulfonamide,
 - (*S*)-*N*-{6-[1-(3-cyanophenyl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]pyridin-2-yl}methanesulfonamide,
 - (*R*)-*N*-{6-[1-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]pyridin-2-yl}methanesulfonamide,
 - (*S*)-*N*-{6-[1-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]pyridin-2-yl}methanesulfonamide,
 - (*R*)-3-[1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]benzonitrile, and
 - (*S*)-3-[1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2,2-dipyridin-3-ylethyl]benzonitrile.

5. A method of treating a condition in a mammal, the treatment of which is effected or facilitated by K_v1.5 inhibition, which comprises administering a compound of Claim 1 in an amount that is effective at inhibiting K_v1.5.

6. A method of Claim 5, wherein the condition is cardiac arrhythmia.

45

7. A method of Claim 6, wherein the cardiac arrhythmia is atrial fibrillation.

8. A pharmaceutical formulation comprising a pharmaceutically acceptable carrier and the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable crystal form or hydrate thereof.

9. A pharmaceutical composition made by combining the compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

47

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

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 página)

Registro de referencia del solicitante o
agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)
25.07.2005

Fecha de prioridad
(día/mes/año)
29.07.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D401/14, A61K31/444, A61P9/06

Solicitante

MERCK & CO., INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|-------------------------------------|------------------|---|
| ☒ | Casilla No. I | Bases del Reporte |
| ☐ | Casilla No. II | Prioridad |
| ☒ | Casilla No. III | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. |
| ☐ | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Casilla No. V | Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. |
| ☐ | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☒ | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de ISA:

European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. No. +49 30 25901 - 0
Fax No. +49 30 25901 - 840

Funcionario Autorizado

Hoepfner, W
Teléfono No. +49 30 25901-337

Forma (PCT/ISA/237) (Portada) (Enero de 2004)

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:

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 1, 2, 5-7

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 5-7 (w. r. t. 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. 1, 2 (búsqueda parcial).
- ☐ 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.

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

1. Declaración
- Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 3-7

No: Reivindicaciones 1, 2, 8, 9
- Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 3-7

No: Reivindicaciones 1, 2, 8, 9
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-4, 8, 9

No: Reivindicaciones
2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunos observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de saber si las reivindicaciones son apoyadas completamente por la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Item III

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

Las presentes reivindicaciones 1 y 2 se relacionan con un número extremadamente grande de compuestos posibles. Sin embargo, se encuentra sustento y revelación en el sentido de los Artículos 6 y 5 del PCT sólo para una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados, ver páginas 5-7. El no cumplimiento con las disposiciones sustantivas es a tal grado, que la búsqueda se realizó considerando el no cumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 1 y 2 (Normas del PCT 9.19 y 9.23).

Por consiguiente, la búsqueda de dichas reivindicaciones se restringió a aquellos compuestos reivindicados que parecen estar sustentados (ver descripción página 5, párrafo 2 – página 7, párrafo 1, reivindicaciones 3,4).

Esta Autoridad considera que la materia objeto de las reivindicaciones 5-7 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del 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) del PCT).

Re Item V

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

D1: BASE DE DATOS BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; obtenido de la base de datos XFIRE no. acceso 9712968/BRN.

D2: BASE DE DATOS BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; obtenido de la base de datos XFIRE no. acceso 6423228/BRN.

D3: BASE DE DATOS CAPLUS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; obtenido de la base de datos STN no. acceso 1957:71471.

D4: BASE DE DATOS CAPLUS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; obtenido de la base de datos STN no. acceso 1964:16544.

D5: BASE DE DATOS BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen

51

Wissenschaften; obtenido de la base de datos XFIRE no. acceso 1025723/BRN.

- D6: BASE DE DATOS CAPLUS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; obtenido de la base de datos STN no. acceso 1970:43371
- D7: BASE DE DATOS CAPLUS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; recuperado de la base de datos STN acceso no. 1974:26410
- D8: E.V. BROWN Y COLS. "Rearreglo pinacólico de Análogos Quinolina de Benzopinacol y Evidencia del rearreglo bajo las condiciones de impacto electrónico" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 6, no.4, 1969, páginas 567-570, XP002365161 PROVO, UT; US.
- D9: E.F. PRATT Y COLS "Oxidación por sólidos. II. La preparación de tetraariletanos o diarilcetonas mediante la oxidación de diarilmetanos con dióxido de manganeso" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 28, 1963, páginas 638-642, XP002365162 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, D.C. US
- D10: M.R. KAGELMAN Y COLS: "El Rearreglo pinacólico en la serie heterocíclica.I. Análogos piridina de benzopinacol" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 75, 1953, páginas 4649-4651, XP002365163 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US
- D11: N.D.HEINDEL Y COLS:" Foto-reducción dimérica en 2-metilbenzofenonas" TETRAHEDRON LETTERS, no. 32, 1968, páginas 3579-3582, XP002365164 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL
- D12: V.J. TRAYNELIS Y COLS: "Reacciones de N-óxidos de 4-alkilpiridina con dimetilsulfóxido" TETRAHEDRON LETTERS, no. 42, 1969, páginas 3619-3622, XP002365165 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL
- D13: S. BANK Y COLS: "Efecto del sustituyente en la oxidación electroquímica de aniones de arilmetilo. 4. Efecto de los anillos de piridina" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol.52, 1987, páginas 5105-5111, XP002365166, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US

83

- D14: J.J. EISCH Y COLS: "Eliminación reductiva inducida por coordinación y transferencia de carbenoide de titanio (II) en reacciones de complejos de dialquiltitanio (IV) con sustratos orgánicos insaturados" ORGANOMETALLICS, vol.22, 2003, páginas 24-26, XP002365167 ACS, WASHINGTON, DC; US
- D15: M. ABE Y COLS: "Reacción oxidativa de apertura del anillo de acetales de ciclopropanona con compuestos carbonilo vía transferencia electrónica fotoinducida. Generación de una especie radical α -beta-carbonilo y su aplicación en la síntesis de derivados de gamma-hidroxi-éster. JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, 1965, páginas 3065-3073, XP002365168, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US
- D16: H.E. ZIMMERMAN Y COLS: "Control de la estereoquímica de protonación cinética: Entrega intramolecular de protones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 64, 1999, páginas 6635-6645, XP002365169 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US
- D17: E.V.BROWN Y COLS: "Preparación fotoquímica y rearreglo de algunos metoxipiridil fenil glicoles (pinacoles) simétricos" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 8, no.6, 1971, páginas 967-973, XP002365170 PROVO, UT; US
- D18: M.L. BLACK Y COLS: "2-(2-piridil)-1,2-diarilalcanoles como agentes hipocolesterolémicos" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, no.4, 1967, páginas 565-575, XP002365171 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US
- D19: F.J. VILLANI Y COLS: "Agentes hipocolesterolémicos. I. Estilbazoles y dihidroestilbazoles sustituidos" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.13, no.3, 1970, páginas 359-366, XP0002365172 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON; US
- D20: A. RICHARDSON, JR. Y COLS: "Triarilpiridiletanoles y triarilpiridiletlenos. Química y efectos antifertilidad" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 7, 1975, páginas 689-691, XP002365173 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY . WASHINGTON; US
- D21: WO 03/059873 A (POSEIDON PHARMACEUTICALS A/S; GOULIAEV, ALEX, HAAHR; SLOEK, FRANK, ABI) Julio 24, 2003 (2003-07-24)

Novedad

Los documentos D1-D20 enseñan varios 1,1,2,2-tetra(hetero)ariletanos; algunos de éstos también enseñan el uso de dichos compuestos en medicina (ver D1-D7: resumen; D8: página 567, columna izquierda, Ecuación I; página 567, columna derecha, Ecuación II; página 569, párrafo "Experimental"; D9: página 639, columna izquierda, Tabla I; página 640, columna izquierda, ecuación (4); D10: páginas 4650-4651, sección "Experimental"; D11: página 3580, Tabla; D12: página 3650, comp. No. 5a); D13: página 5110, columna izquierda, párrafo 8- página 5110, columna derecha, párrafo 3; D14: página 25, Tabla, entrada 16; D15: Página 3067, columna izquierda, comp. No. 6d; D16: página 6642, columna izquierda, párrafo 3; D17: página 969, Tabla II; D18: página 565, Fórmulas I, II, III, Tabla 1; D19: página 361, Tabla, comp. No. 37, D20: página 689, resumen; página 690, Tabla I.

En vista de estos documentos, la ISA (Autoridad Internacional de búsqueda, por sus siglas en inglés) no puede reconocer la novedad de la materia objeto de las reivindicaciones independientes 1, 8 y 9 y la reivindicación dependiente 2.

Nivel Inventivo

Para la materia objeto restante que es novedosa, el documento D21 se considera el arte previo más cercano, ya que está dirigido al mismo problema, a saber, la provisión de compuestos adecuados como bloqueadores del canal de potasio (ver página 1, líneas 5-7; página 49, comp. No. 12, 13).

La característica distintiva principal entre la materia objeto novedosa y D1 es la presencia de al menos un residuo fenilo.

Incluso si se considera creíble que el problema que subyace en la invención ha sido resuelto por los compuestos representativos listados en la sección experimental, no hay evidencia de un efecto técnico inesperado vinculado a esta característica distintiva, de tal modo que el problema objetivo subyacente en la materia objeto remanente que es novedosa, puede ser vista simplemente como la provisión de compuestos adicionales adecuados como bloqueadores del canal de potasio.

La solución reivindicada a este problema tan general fue la modificación de los compuestos de D21 reemplazando al menos tres grupos fenilo con residuos heterocíclicos seleccionados entre piridilo y pirimidinilo.

Sin embargo, ya que esta solución no se derivó de D21, se tiene que reconocer la presencia de nivel inventivo para la materia objeto novedosa, incluso en ausencia de un efecto técnico.



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

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/026334

Aplicabilidad Industrial

No hay duda de que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-4, 8 y 9 es industrialmente aplicable.

Sin embargo, no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT para evaluar si las presentes reivindicaciones 5-7 son susceptibles de aplicación industrial. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones de 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 dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las frases alquilo C₁-C₄ no sustituido o *sustituido*, cicloalquilo C₁-C₁₀ no sustituido o *sustituido*, arilo no sustituido o *sustituido*, y heterociclilo no sustituido o *sustituido* (reivindicación 1) carecen de claridad.

Las reivindicaciones 1 y 2 no están sustentadas por la descripción como es requerido por el Artículo 6 del PCT, ya que su alcance es mayor que el justificado por la descripción y las gráficas. En particular, el número relativamente pequeño de compuestos considerados en los Ejemplos, origina dudas considerables, acerca de si la invención puede ser realizada en todo el alcance de dichas reivindicaciones.

55

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

**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/US2005/026334

International filing date (day/month/year)
25.07.2005

Priority date (day/month/year)
29.07.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/14, A61K31/444, A61P9/08

Applicant
MERCK & CO., 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 68.1bis(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 - Gleschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Hoepfner, W

Telephone No. +49 30 25901-337



57
50

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/026334

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/026334

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. 1,2,5-7

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-7 (w.r.t industrial applicability) 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. 1,2 (partial search)
- ☐ 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

58

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/026334

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	3-7
	No: Claims	1,2,8,9
Inventive step (IS)	Yes: Claims	3-7
	No: Claims	1,2,8,9
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-4,8,9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

60

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The present claims 1 and 2 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see pages 5-7. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1 and 2 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

Consequently, the search of the said claims was restricted to those claimed compounds which appear to be supported (see description page 5, paragraph 2 - page 7, paragraph 1, claims 3, 4).

Claims 5-7 relates 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**

- D1: DATABASE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; retrieved from XFIRE Database accession no. 9712968/BRN
- D2: DATABASE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Foerderung der chemischen Wissenschaften; retrieved from XFIRE Database accession no. 6423228/BRN
- D3: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1957:71471
- D4: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1964:16544
- D5: DATABASE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Foerderung der

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

International application No.

PCT/US2005/026334

- chemischen Wissenschaften; retrieved from XFire Database accession no. 1025723/BRN
- D6: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1970:43371
- D7: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1974:26410
- D8: E. V. BROWN ET AL.: "Pinacol Rearrangement of Quinoline Analogs of Benzopinacol and Evidence for Rearrangement under the Conditions of Electron Impact" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 6, no. 4, 1969, pages 567-570, XP002365161 PROVO, UT; US
- D9: E. F. PRATT ET AL.: "Oxidation by Solids. II. The Preparation of Either Tetraarylethanes or Diaryl Ketones by the Oxidation of Diarylmethanes with Manganese Dioxide" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 28, 1963, pages 638-642, XP002365162 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US
- D10: M. R. KAGELMAN ET AL.: "The Pinacol Rearrangement in the Heterocyclic Series. I. Pyridine Analogs of Benzopinacol" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 75, 1953, pages 4649-4651, XP002365163 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US
- D11: N. D. HEINDEL ET AL.: "Dimeric Photoreduction in 2-Methylbenzophenones" TETRAHEDRON LETTERS, no. 32, 1968, pages 3579-3582, XP002365164 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. NL
- D12: V. J. TRAYNELIS ET AL.: "Reactions of 4-Alkylpyridine N-Oxides with Dimethyl Sulphoxide" TETRAHEDRON LETTERS, no. 42, 1969, pages 3619-3622, XP002365165 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM; NL
- D13: S. BANK ET AL.: "Substituent Effect on the Electrochemical Oxidation of Arylmethyl Anions. 4. Effect of Pyridine Rings" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 52, 1987, pages 5105-5111, XP002365166 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US

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

International application No.

PCT/US2005/026334

- D14: J. J. EISCH ET AL.: "Coordination-Induced Reductive Elimination and Titanium(II) Carbenoid Transfer in Reactions of Dialkyltitanium(IV) Complexes with Unsaturated Organic Substrates" ORGANOMETALLICS., vol. 22, 2003, pages 24-26, XP002365167 ACS, WASHINGTON, DC; US
- D15: M. ABE ET AL.: "Oxidative Ring-Opening Reaction of Cyclopropanone Acetals with Carbonyl Compounds via Photoinduced Electron Transfer. Generation of a .beta.-Carbonyl Radical Species and Its Application to the Synthesis of .gamma.-Hydroxy Ester Derivatives" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 60, 1995, pages 3065-3073, XP002365168 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US
- D16: H. E. ZIMMERMAN ET AL.: "Control of the Stereochemistry of Kinetic Protonation: Intramolecular Proton Delivery" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 64, 1999, pages 6635-6645, XP002365169 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US
- D17: E. V. BROWN ET AL.: "Photochemical Preparation and rearrangement of Some Symmetrical Methoxypyridyl Phenyl Glycols (Pinacols)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 8, no. 6, 1971, pages 967-973, XP002365170 PROVO, UT; US
- D18: M. L. BLACK ET AL.: "2-(2-Pyridyl)-1,2-diaryl alkanols as hypocholesteremic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 10, no. 4, 1967, pages 565-575, XP002365171 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US
- D19: F. J. VILLANI ET AL.: "Hypocholesteremic Agents. I. Substituted Stilbazoles and Dihydrostilbazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 13, no. 3, 1970, pages 359-366, XP002365172 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US
- D20: A. RICHARDSON, JR. ET AL.: "Triarylpyridylethanol and Triarylpyridylethylenes. Chemistry and Antifertility Effects" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 18, no. 7, 1975, pages 689-691, XP002365173 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON; US
- D21: WO 03/059873 A (POSEIDON PHARMACEUTICALS A/S; GOULIAEV, ALEX, HAAHR; SLOEK, FRANK, ABI) 24 July 2003 (2003-07-24)

Novelty

The documents D1-D20 teach various 1,1,2,2-tetra(hetero)arylethanes; some of these teach also the use of such compounds in medicine (see **D1-D7**: abstract; **D8**: page 567, left-hand column, Equation I; page 567, right-hand column, Equation II; page 569, paragraph "Experimental"; **D9**: page 639, left-hand column, Table I; page 640, left-hand column, equation (4); **D10**: pages 4650-4651, section "Experimental"; **D11**: page 3580, Table; **D12**: page 3650, Compd. No. 5a); **D13**: page 5110, left-hand column, paragraph 8 - page 5110, right-hand column, paragraph 3; **D14**: page 25, Table, entry 16; **D15**: page 3067, left-hand column, Compd. No. 6d; **D16**: page 6642, left-hand column, paragraph 3; **D17**: page 969, Table II; **D18**: page 565, Formulae I, II, III; Table 1; **D19**: page 361, Table, Compd. No. 37; **D20**: page 689, abstract; page 690, Table I.

In view of these documents, the ISA fails to acknowledge novelty for the subject-matter of the independent claims 1, 8 and 9 and the dependent claim 2.

Inventive step

For the remaining novel subject-matter, the document D21 is deemed closest prior art, since it addresses the same problem, namely the provision of compounds suitable as potassium channel blockers (see page 1, lines 5-7; page 49, Compds No. 12, 13).

The primary distinguishing feature between the novel subject-matter and D1 is the presence of at most one phenyl residue.

Even if it is deemed credible that the problem underlying the invention has been solved by the representative compounds listed in the experimental section, there is no evidence on file for an unexpected technical effect linked to this distinguishing feature so that the objective problem underlying the remaining novel subject-matter can merely be seen as the provision of further compounds suitable as potassium channel blockers.

The claimed solution to this very general problem was the modification of the compounds of D21 by replacing at least 3 phenyl groups with heterocyclic residues selected from pyridyl and pyrimidinyl.

However, since this solution was not derivable from D21, the presence of inventive step has to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of a technical

effect.

Industrial applicability

There is no doubt that the subject-matter of the present claims 1-4, 8 and 9 is industrially applicable.

However, for the assessment of the present claims 5-7 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.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The phrases unsubstituted or *substituted* C₁-C₈alkyl, unsubstituted or *substituted* C₁-C₁₀cycloalkyl, unsubstituted or *substituted* aryl and unsubstituted or *substituted* heterocyclyl (claim 1) lack clarity.

Claims 1 and 2 are not supported by the description as required by Article 6 PCT, as their scope is broader than justified by the description and drawings. In particular, the relatively small number of compounds addressed in the worked Examples on file give rise to severe doubts, if the invention can be performed over the whole scope of the said claims.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

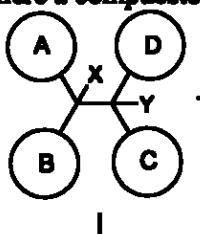
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

1,1, 2,2-TETRA(HETERO) ARILOTANOS O 1,1,2-TRI(HETERO)ARIL-2-HETEROCICLILHETANOS COMO INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura



útiles como inhibidores del canal de potasio para tratar arritmias cardíacas y afecciones similares.

TÍTULO DE LA INVENCION

1,1, 2,2-TETRA(HETERO) ARILOTANOS O 1,1,2-TRI(HETERO)ARIL-2-HETEROCICLILHETANOS COMO INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere de forma general a compuestos que son útiles como inhibidores de los canales de potasio. Los compuestos de este tipo pueden ser útiles como antagonistas de Kv1.5 para tratar y prevenir arritmias cardíacas y similares.

La fibrilación auricular (AF) es la arritmia cardíaca sostenida más corriente en la práctica clínica y es probable que aumente la prevalencia con el envejecimiento de la población. Aunque es raro que la AF sea mortal, puede reducir la función cardíaca y conducir a complicaciones tales como el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo o fibrilación ventricular.

Los agentes antiarritmia disponibles en la actualidad se han desarrollado para el tratamiento de arritmias ventriculares y auriculares/supraventriculares. Las arritmias ventriculares malignas son potencialmente mortales y requieren cuidados de urgencia. La terapia farmacológica para la arritmia ventricular incluye agentes Clase Ia (por ejemplo, procainamida, quinidina), Clase Ic (por ejemplo, flecainida, propafenona) y Clase III (amiodarona), que poseen riesgos significativos de proarritmia. Estos fármacos Clase I y III han demostrado que convierten la AF al ritmo sinusal y previenen la recurrencia de la AF (Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102:2665-2670), pero poseen un riesgo inaceptable de proarritmia ventricular potencialmente mortal y por ello pueden aumentar la mortalidad (Pratt, CM, Moye, LA, *Am J. Cardiol.*, 65:20B-29B, 1990; Waldo *et al*, *Lancet*, 348:7-12, 1996; Torp-Pedersen *et al*, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9:2695-2704, 2000). Estas observaciones demuestran una clara necesidad médica no satisfecha para desarrollar fármacos más seguros y más eficaces para el tratamiento de arritmias auriculares. Los agentes antiaritmicos Clase III causan una prolongación selectiva de la APD sin una depresión significativa de la conducción cardíaca o la función contráctil. El único fármaco de Clase III selectivo aprobado para uso clínico en la fibrilación auricular es dofetilida, que media sus efectos antiarítmicos bloqueando I_{K_r} , el componente que se activa rápidamente de I_K encontrado en seres humanos en la aurícula y el ventrículo (Mounsey, JP, DiMarco, JP, *Circulation*, 102:2665-2670). Puesto que los bloqueadores de I_{K_r} aumentan APD y la refractoriedad tanto en la aurícula como en el ventrículo sin afectar a la conducción *per se*, teóricamente éstos representan agentes potencialmente útiles para el tratamiento de arritmias como la AF (Torp-Pedersen, *et al*, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 9:2695-2704, 2000). Sin embargo, estos agentes tienen la mayor probabilidad de un riesgo aumentado de proarritmia a frecuencias cardíacas bajas.

Se ha observado específicamente la corriente de K^+ rectificadora retardada ultrarrápida $I_{K_{ur}}$ en la aurícula humana y no en el ventrículo. La correlación molecular de $I_{K_{ur}}$ en la aurícula humana es el canal de potasio designado Kv1.5. Se cree que $I_{K_{ur}}$ contribuye de forma significativa a la

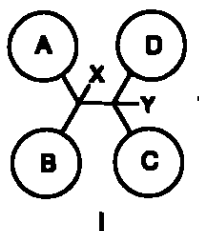
✓

repolarización de la aurícula humana. Por consiguiente, un bloqueador específico de $I_{K_{ATL}}$, es decir, un compuesto que bloquee $Kv1.5$, superaría los inconvenientes de otros compuestos prolongando la refractoriedad a través de un retardo de la repolarización en la aurícula humana sin provocar los retardos en la repolarización ventricular que sufren los arritmogénicos después de las despolarizaciones y síndrome QT largo adquirido observado durante el tratamiento con fármacos Clase III habituales. Se han descrito bloqueadores de $Kv1.5$ que presentan estas propiedades (Peukert *et al*, *J. Med. Chem.*, 46:486-498, 2003; Knobloch *et al*, *Naunyn-Schmedieberg's Arch. Pharmacol.* 366:482-287, 2002; Merck & Co., Inc. WO224655, 2002).

Los compuestos descritos en esta invención representan una nueva clase estructural de antagonistas de $Kv1.5$.

SUMARIO DE LA INVENCION

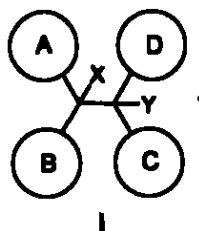
La invención se refiere a compuestos de fórmula I que antagonizan el canal de potasio $Kv1.5$:



Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de arritmias cardíacas y trastornos similares. También están dentro del alcance de esta invención formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula I que antagonizan el canal de potasio $Kv1.5$:



en la que:

A, B y C se seleccionan independientemente del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo, y

2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:

- a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
- b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
- c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,

dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes A, B y C es un anillo heteroarilo;

D se selecciona del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo,
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
 - c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
- 3) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, en el que el punto de unión del anillo heterocíclico es un átomo de carbono,

estando dicho anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico saturado no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

X e Y se seleccionan independientemente del grupo consistente en H y OR^5 ;

R^a , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y halógeno;

R^4 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, CN, $CR^4=C(R^5)_2$, $(CR^a)_nOR^5$, $(CR^a)_nN(R^5)_2$, $(CR^a)_n C(O)R^5$, $N(R^5)C(O)R^5$, $C(O)OR^5$ y $N(R^5)S(O)_mR^5$;

R^5 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

m es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y

n es, de forma independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

La expresión "con tal que al menos uno de los sustituyentes A, B y C es un anillo heteroarilo" significa que la invención no incluye compuestos en los que A, B, y C son simultáneamente arilo. Los compuestos de la invención incluyen aquellos en los que uno cualquiera de A, B y C es un anillo heteroarilo, aquellos en los que dos de A, B y C son anillos heteroarilo, y aquellos en los que los tres A, B y C son anillos heteroarilo.

Una realización de la invención es un compuesto en el que

A es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, en el que el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de anillo N, estando dicho anillo heteroarilo no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable no está sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

B es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de N, dicho anillo heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

C se selecciona del grupo consistente en 1) un anillo arilo, y 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, en el que el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 átomo de N, dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados

independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo o heterocíclico N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; y

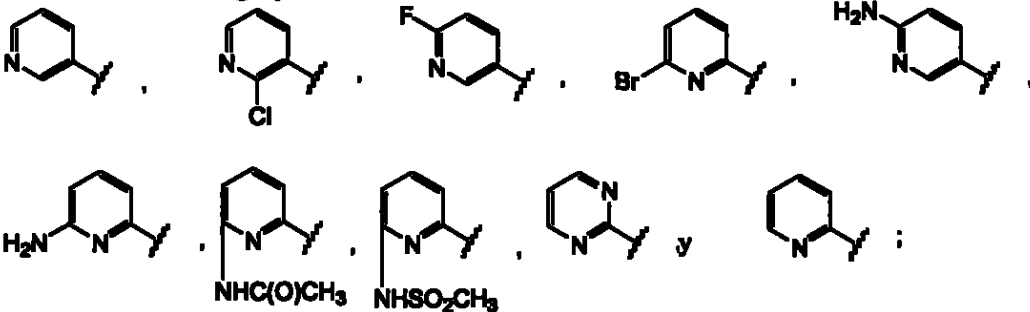
D es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de anillo N, y dicho anillo heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo.

Una realización preferida de la invención es un compuesto en el que

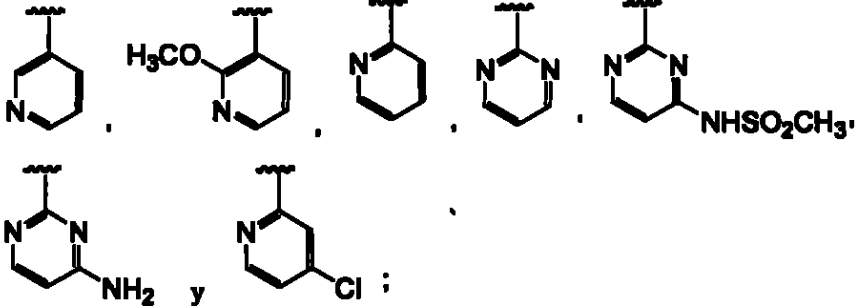
X se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y -OH;

Y se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y -OH;

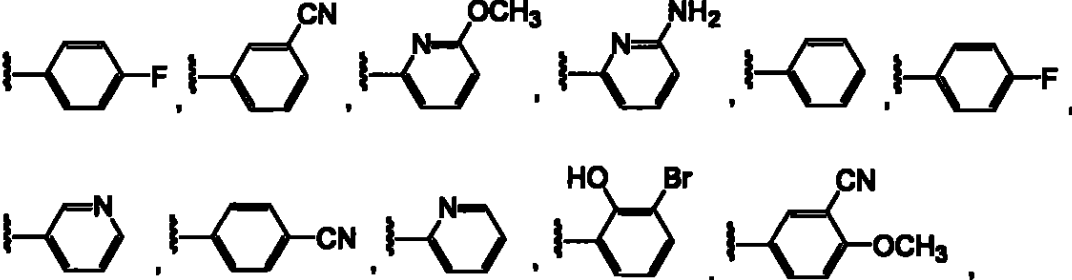
A se selecciona del grupo consistente en



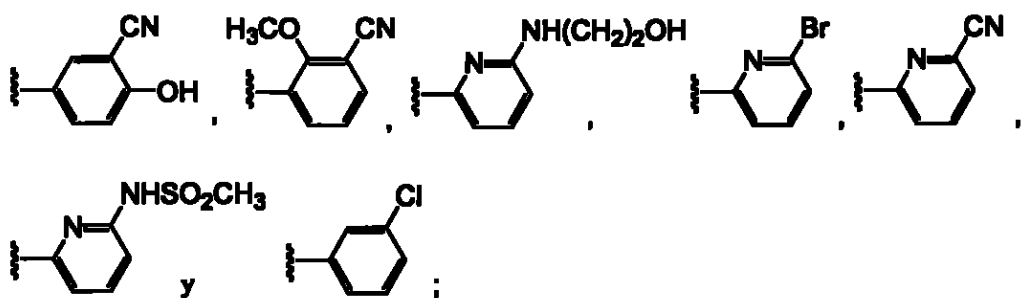
B se selecciona del grupo consistente en



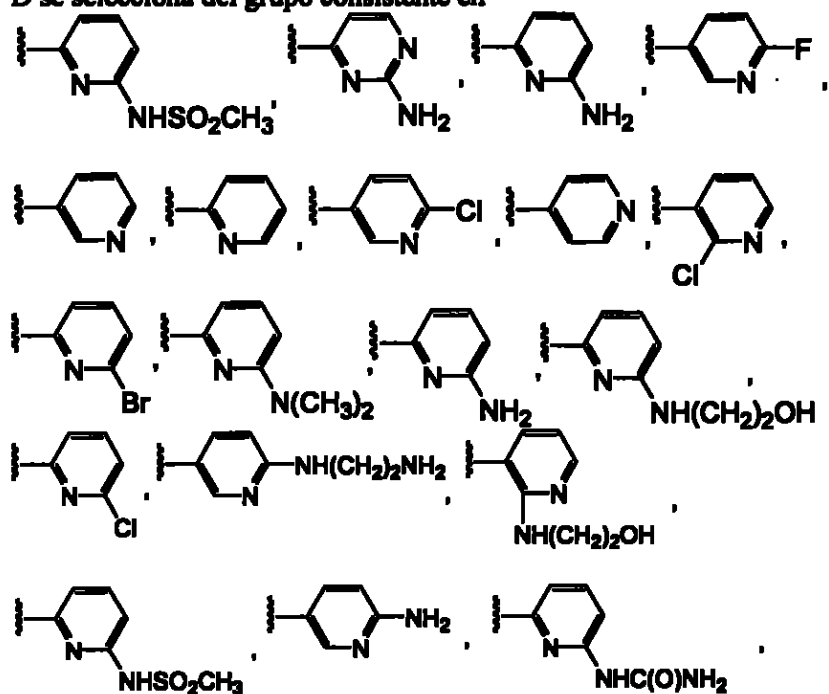
C se selecciona del grupo consistente en



21

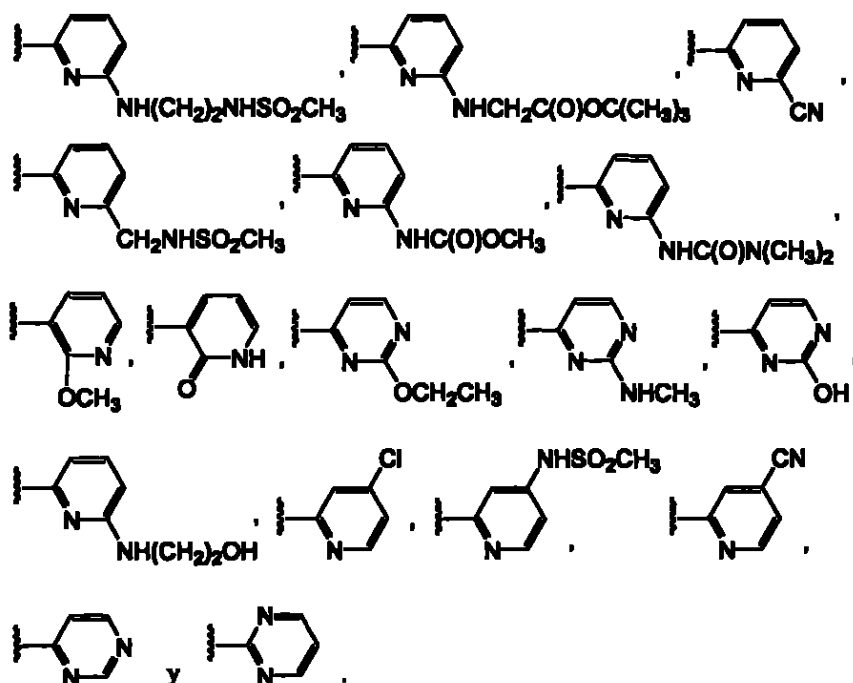


D se selecciona del grupo consistente en



6

22



Un ejemplo de un compuesto de la invención es un compuesto seleccionado del grupo consistente en

(*R*)-*N*-{6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il} metanosulfonamida,
 (*S*)-*N*-{6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il} metanosulfonamida,
 (*R*)-*N*-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il} metanosulfonamida,
 (*S*)-*N*-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il} metanosulfonamida,
 (*R*)-*N*-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il} metanosulfonamida,
 (*S*)-*N*-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il} metanosulfonamida,
 (*R*)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]benzonitrilo y
 (*S*)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]benzonitrilo.

Los compuestos enumerados antes son activos en uno o más de los ensayos para Kv1.5 descritos más adelante.

Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir un estado patológico en un mamífero, cuyo tratamiento o prevención se efectúa o facilita por la inhibición de Kv1.5, que comprende administrar una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es eficaz para inhibir Kv1.5.

Una realización preferida es un procedimiento para tratar o prevenir arritmias cardíacas, por ejemplo fibrilación auricular, flutter auricular, arritmia auricular y taquicardia supraventricular en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otra realización preferida es un procedimiento para prevenir sucesos tromboembólicos tales como ictus.

Otra realización preferida es un procedimiento para prevenir insuficiencia cardíaca congestiva.

Otra realización preferida es un procedimiento para tratar o prevenir inmunodepresión o un trastorno que implica inmunodepresión, tal como SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo (incluyendo cicatrización de heridas, cirugía y choque), infección bacteriana crónica, ciertos trastornos del sistema nervioso central y estados patológicos que incluyen resistencia al trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto frente a huésped causadas por trasplante de médula ósea. Dentro de esta realización está un procedimiento para tratar o prevenir inmunodepresión administrando un compuesto de la invención con un compuesto inmunosupresor.

Otra realización preferida es un procedimiento para tratar o prevenir gliomas incluyendo aquellos de menor o mayor carácter maligno, con preferencia los de mayor carácter maligno.

Otra realización preferida es un procedimiento para inducir en un paciente que tiene fibrilación auricular, un estado de ritmo sinusal normal, en el que el ritmo inducido corresponde al ritmo que se consideraría normal para un individuo que comparte con el paciente características similares de edad y peso, que comprende tratar el paciente con un compuesto de la invención.

Otra realización preferida es un procedimiento para tratar taquicardia (es decir, frecuencia cardíaca rápida, por ejemplo, 100 latidos por minuto) en un paciente que comprende tratar al paciente con un dispositivo antitaquicardia (por ejemplo, un desfibrilador o un marcapasos) en combinación con un compuesto según la reivindicación 1.

La presente invención incluye también una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el Compuesto de Fórmula I o una de sus formas cristalinas o hidratos farmacéuticamente aceptables. Una realización preferida es una composición farmacéutica del Compuesto de Fórmula I, que comprende además un segundo agente.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, un centro quiral (proporcionando dos estereoisómeros, (R) y (S)), o dos centros quirales (proporcionando hasta cuatro estereoisómeros, (R,R), (S,S), (R,S), y (S,R)). Esta invención incluye todos los isómeros ópticos y sus mezclas. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los isómeros posibles.

También se incluyen en el alcance de la presente invención tautómeros de los compuestos definidos en la Fórmula I. Por ejemplo, compuestos que incluyen grupos carbonilo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (formas ceto) pueden sufrir tautomería formando grupos hidroxilo $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ (formas enol). Se incluyen dentro del alcance de la presente invención tanto las formas ceto como enol.

8

Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden presentarse en formas Z- y E- con todas las formas isoméricas de los compuestos que se incluyen en la presente invención.

Lista de abreviaturas:

AAS	espectroscopía de absorción atómica
AF	fibrilación auricular
AINE	fármaco antiinflamatorio no esteroideo
APD	duración del potencial de acción
Ar	argon
Boc	butoxicarbonilo
Boc₂O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CHO	ovario de hámster chino
dba	dibencilidinaetona
DEA	dietilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ECA	enzima convertora de la angiotensina
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
EGTA	ácido etilenbis(oxietilenonitrilo)tetraacético
ESI	ionización por electropulverización
Et₂O	éter dietílico
Et₃N	trietilamina
Et₃OBf₄	tetrafluoroborato de trietiloxonio
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FAAS	espectroscopía de absorción atómica a la llama
FBS	suero bovino fetal
HBSS	solución salina equilibrada de Hank
HEPES	ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
HRMS	espectro de masas de alta resolución
INH	inhibición
<i>i</i>-PrMgCl	cloruro de isopropil magnesio
<i>i</i>-PrOH	isopropanol

LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
LYS	lisato
MeOH	metanol
MS	espectro de masas
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
NMR	resonancia magnética nuclear
PBS	solución salina tamponada con fosfato
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirido
SUP	sobrenadante
TAFI	inhibidor de fibrinólisis activable por trombina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico

Tal y como se usa en la presente memoria, "alquilo" significa que incluye tanto grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Las abreviaturas usadas corrientemente para grupos alquilo se usan a lo largo de la memoria descriptiva, por ejemplo, metilo se puede representar por "Me" o CH₃, etilo se puede representar por "Et" o CH₂CH₃, propilo se puede representar por "Pr" o CH₂CH₂CH₃, butilo se puede representar por "Bu" o CH₂CH₂CH₂CH₃, y así sucesivamente. "Alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C6}") por ejemplo, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros alquilo hexilo y alquilo pentilo, así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" se refiere a *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. El término "alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

El término "alquenilo" incluye tanto grupos hidrocarbonados no saturados lineales como ramificados que contienen al menos dos átomos de carbono unidos por un doble enlace. El alqueno etileno está representado por "CH₂CH₂" o, de forma alternativa, por "H₂C=CH₂". "Alquenilo C₂₋₅" (o "alquenilo C_{2-C5}") por ejemplo, se refiere a grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 5 átomos de carbono e incluyen todos los isómeros pentenilo, así como 1-butenilo, 2-butenilo, 3-

26

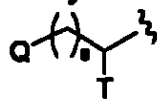
butenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y etenilo (o etilenilo). Los términos similares tales como "alquenilo C₂₋₃" tienen un significado análogo.

El término "alquinilo" incluye tanto los grupos hidrocarbonatos no saturados de cadena lineal y ramificada que contienen al menos dos átomos de carbono unidos por un triple enlace. El alquino acetileno está representado por ejemplo, por "CHCH" o, de forma alternativa, por "HC≡CH". "Alquinilo C₂₋₅" (o "alquinilo C_{2-C5}") por ejemplo, se refiere a grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 5 átomos de carbono e incluye todos los isómeros pentinilo así como 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y etinilo (o acetileno). Términos similares tales como "alquinilo C₂₋₃" tienen un significado análogo.

A no ser que se indique de otro modo específicamente como grupos alquilo, alquenilo y alquinilo únicamente "no sustituido" o únicamente "sustituido" están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en cada átomo de carbono, con halo, alquilo C_{1-C20}, CF₃, NH₂, N(alquil C_{1-C6})₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquil C_{1-C6}), cicloalquilo C_{3-C10}, alquenilo C_{2-C6}, alquinilo C_{2-C6}, (alquil C_{0-C6}) S(O)₀₋₂-, (alquil C_{0-C6})S(O)₀₋₂(alquil C_{0-C6})-, (alquil C_{0-C6})C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(alquil C_{1-C6})CF₃, (alquil C_{0-C6})C(O)-, (alquil C_{0-C6})OC(O)-, (alquil C_{0-C6})O(alquil C_{1-C6})-, (alquil C_{0-C6})C(O)₁₋₂(alquil C_{0-C6})-, (alquil C_{0-C6})OC(O)NH-, -NH(alquil C_{1-C6})NHC(O)NH(alquil C_{1-C6}), -NH(alquil C_{1-C6})NHSO₂(alquil C_{1-C6}), -(alquil C_{1-C6})NHSO₂(alquil C_{1-C6}), arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo y ciano-heterociclilalquilo.

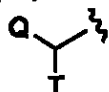
El término "C₀" como se emplea en expresiones tales como "alquilo C₀₋₆" se refiere a un enlace covalente directo. De igual modo, cuando un número entero que define la presencia de un cierto número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes al mismo están

conectados directamente por un enlace. Por ejemplo, en la estructura



, en la que s es un

número entero igual a cero, 1 ó 2, la estructura es



cuando s es cero.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" (o "cicloalquilo C_{3-C8}") se refiere a un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono en total (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo). Los términos "cicloalquilo C₃₋₇", "cicloalquilo C₃₋₆", "cicloalquilo C₅₋₇" y similares tienen significados análogos.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (denominados de otro modo fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I)).

El término "haloalquilo C₁₋₆" (al que se puede hacer referencia de forma alternativa como "haloalquilo C_{1-C6}" o "alquilo C_{1-C6} halogenado") se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₆ lineal o

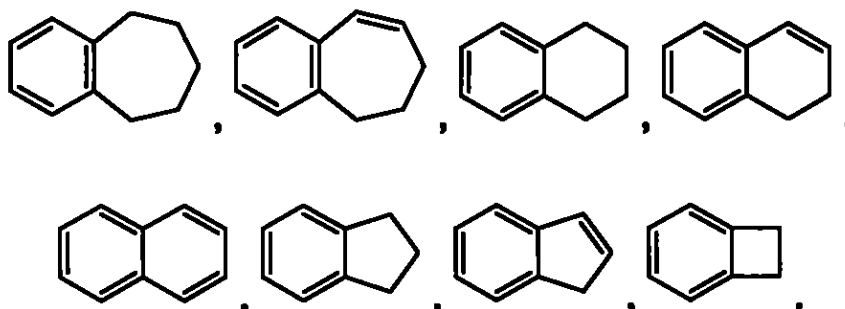
27

28

27

ramificado como se ha definido antes con uno o más sustituyentes halógeno. El término "haloalquilo C₁₋₄" tiene un significado análogo. El término "fluoroalquilo C₁₋₆" tiene un significado análogo salvo porque los sustituyentes halógeno están limitados a fluoro. Fluoroalquilos adecuados incluyen la serie (CH₂)₀₋₄CF₃ (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.).

El término "carbociclo" (y sus variaciones tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, se refiere a (i) un anillo monocíclico C₃ a C₆ saturado o no saturado o (ii) un anillo bicíclico C₇ a C₁₂ saturado o no saturado. Cada anillo en (ii) es independiente de, o está condensado con, el otro anillo y cada anillo es saturado o no saturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier carbono que origine un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos condensados son un subgrupo de los carbociclos; es decir, el término "carbociclo bicíclico condensado" se refiere por lo general a un sistema de anillo bicíclico de C₇ a C₁₀ en el que cada anillo es saturado o no saturado y por cada uno de los anillos en el sistema de anillos se comparten dos átomos de carbono adyacentes. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo sea saturado y el otro sea saturado es un sistema de anillo bicíclico saturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo sea benceno y el otro sea saturado es un sistema de anillo bicíclico no saturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo sea benceno y el otro sea no saturado es un sistema de anillo no saturado. Anillos carbocíclicos saturados también se denominan anillos cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. A no ser que se indique de otro modo, carbociclo es no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, halógeno, NH₂ o OH. Un subgrupo de carbociclos no saturados bicíclicos condensados son los carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo benceno y el otro anillo es saturado o no saturado, siendo la unión a través de cualquier átomo de carbono que origine un compuesto estable. Ejemplos representativos de este subgrupo incluyen los siguientes:



El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo mono- y poli-carbocíclicos aromáticos en los que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas polianulares están condensados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilenilo.

29

El término "heterociclo" (y sus diversas variaciones tales como "heterocíclico" o "heterociclilo") se refieren de forma general a (i) un anillo monocíclico saturado o no saturado de 4 a 8 miembros estable, o (ii) un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros estable, siendo cada anillo en (ii) independiente de, o condensado a, el otro anillo o anillos y cada anillo es saturado o no saturado, y el anillo monocíclico o sistema de anillo bicíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados de N, O y S y el resto de átomos de carbono (el anillo monocíclico contiene de forma típica al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillo contienen de forma típica al menos dos átomos de carbono), y en el que uno cualquiera o más de los heteroátomos nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado y uno cualquiera o más de los heteroátomos nitrógeno está opcionalmente cuaternarizado. A no ser que se indique de otro modo, el anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de que la unión origine la formación de una estructura estable. A no ser que se indique de otro modo, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se sobreentiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que se origine una estructura química estable.

A no ser que se indique de otro modo específicamente como únicamente "no sustituido" o únicamente "sustituido", los grupos cicloalquilo, arilo y heterociclo son no sustituidos o sustituidos. Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido", "arilo sustituido" y "heterociclo sustituido" se pretende que incluyan el grupo cíclico que contiene de 1 a 3 sustituyentes además del punto de unión al resto del compuesto. Con preferencia, los sustituyentes se seleccionan del grupo que incluye, aunque no queda limitado a los mismos, halo, alquilo C₁-C₂₀, CF₃, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alquil C₀-C₆) S(O)₀₋₂-, aril-S(O)₀₋₂-, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alquil C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(alquil C₁-C₆)CF₃, (alquil C₀-C₆)C(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)-, (alquil C₀-C₆)O(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alquil C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo y ciano-heterociclilalquilo.

Los heterociclos saturados forman un subgrupo de los heterociclos; es decir, el término "heterocíclico saturado" se refiere por lo general a un heterociclo como se ha definido antes en el que todo el sistema de anillo (bien sea mono- o policíclico) está saturado. El término "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o a un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. Ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo,

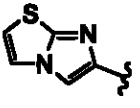
7A

pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo).

Los heteroaromáticos forman otro subgrupo de los heterociclos; es decir, el término "heteroaromático" (de forma alternativa "heteroarilo") se refiere por lo general a un heterociclo como se ha definido antes en el que todo el sistema de anillo (ya sea mono- o policíclico) es un sistema de anillo aromático. El término "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros o a un bicíclico de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. En el caso de anillos heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser las que originen la formación de un N-óxido. Ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (o tiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.

Ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo,

2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir, ) , imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol,

(es decir, ) , y benzo-1,3-dioxolilo (es decir, ) . En determinados contextos en la

presente memoria,  se denomina de forma alternativa como fenilo que tiene un sustituyente metilendioxi unido a dos átomos de carbono adyacentes.

A no ser que se indique expresamente lo contrario, un anillo "no saturado" es un anillo parcial o totalmente no saturado. Por ejemplo, un "carbociclo C₆ monocíclico no saturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

A no ser que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en la presente memoria son inclusivos. Por ejemplo, un heterociclo descrito por contener de "1 a 4 heteroátomos" significa que el heterociclo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en el resto de apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables está permitida solo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

El término "sustituido" (por ejemplo, como en "arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes...") incluye la mono- y polisustitución por un sustituyente citado hasta el grado tal que se permite la sustitución simple y múltiple (incluyendo la sustitución múltiple en el mismo sitio).

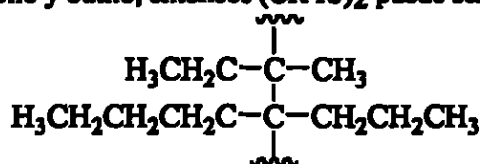
44

En compuestos de la invención que tienen restos N-óxido de piridilo, la porción piridil-N-óxido se representa estructuralmente usando representaciones convencionales tales como



que tienen significados equivalentes.

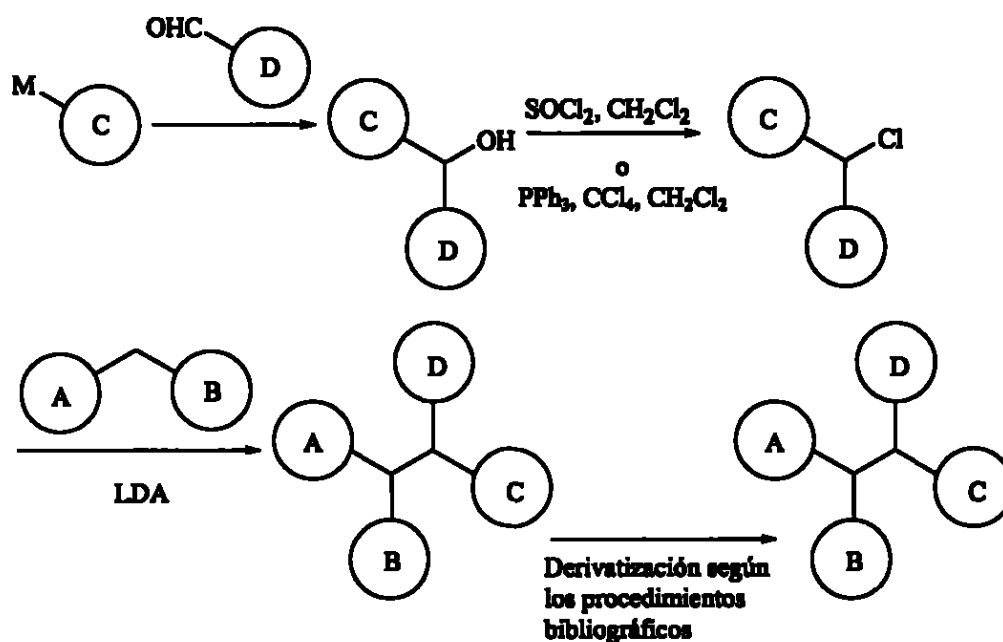
Para definiciones variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, $(CR^iR^j)_r$, en la que r es el número entero 2, R^i es una variable definida, y R^j es una variable definida, el valor de R^i puede diferir en cada caso en el que aparezca y el valor de R^j puede diferir en cada caso en el que aparezca. Por ejemplo, si R^i y R^j se seleccionan independientemente del grupo consistente en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces $(CR^iR^j)_2$ puede ser



Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales metálicas (inorgánicas) como sales orgánicas; un listado de las cuales se presenta en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a Edición, página 1418 (1985). Es bien conocido por un experto en la técnica que una forma de sal apropiada se elige en base a su estabilidad física y química, fluidez, higroscopicidad y solubilidad. Como se sobreentiende por los expertos en la técnica, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrócloruro, sulfato, fosfato, difosfato, hidrobromuro y nitrato o sales de un ácido orgánico tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o palmoato, salicilato y estearato. De igual forma, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio (en especial sales de amonio con aminas secundarias). Las sales preferidas de esta invención por las razones citadas antes incluyen las sales de potasio, sodio, calcio y amonio. Además, dentro del alcance de esta invención están las formas cristalinas, hidratos y solvatos de los compuestos de Fórmula I.

En los siguientes esquemas se ilustran procedimientos para preparar los compuestos de esta invención. Para los expertos en la técnica serán evidentes otros protocolos de síntesis. Los ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula I y como tales no se considerará que limitan la invención descrita en las reivindicaciones que se adjuntan a la presente descripción.

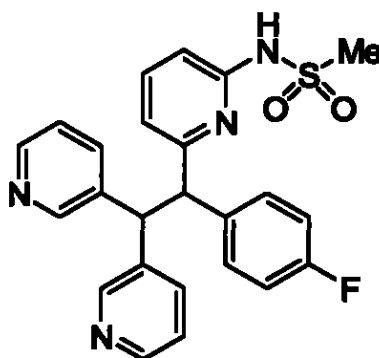
ESQUEMA I



Las variables A, B, C y D en el esquema son como se definen en la "Fórmula I".

EJEMPLO I-1

(R y S) N-(6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il)metanosulfonamida

Etapas A

Se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2M en éter dietílico, 17,27 ml) gota a gota a una mezcla de 6-bromo-2-piridina carboxaldehído (6,12 g, 32,90 mmol) en THF anhidro (150 ml) a -78°C en N_2 . La reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y se concentraron dando (6-bromopiridin-2-il)(4-fluorofenil)metanol. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (t, 1H, $J = 7,7$), 7,40 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, $J = 7,6$), 7,03 (t, 2H, $J = 8,7$), 5,73 (d, 1H, $J = 4,2$), 4,43 (d, 1H, $J = 4,4$), LRMS (Espectro de masas de Baja Resolución) m/z (M+H) Calculado: 282,0, encontrado: 282,0.

Etapa B

Se añadió SOCl_2 (5,870 g, 49,34 mmol) a una mezcla de (6-bromopiridin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en CH_2Cl_2 (120 ml) a 0°C . Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se volvió a enfriar la mezcla hasta 0°C y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20-30 % CH_2Cl_2 en hexanos) dando 2-bromo-6-[cloro(4-fluorofenil)metil]piridina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (t, 1H, $J = 7,7$), 7,51 (d, 1H, $J = 7,6$), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,04 (t, 2H, $J = 8,7$), 6,08 (s, 1H), LRMS m/z (M+H) Calculado: 300,0, encontrado: 300,0.

Etapa C

A una solución de 3-(piridin-3-ilmetil)piridina (2,5 g, 14,69 mmol) en THF anhidro (75 ml) en N_2 . La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota LDA (12,24 ml, 1,8 M). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se añadió 2-bromo-6-[cloro(4-fluorofenil)metil]piridina (4,64 g, 15,42 mmol). La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-3% en CH_2Cl_2) dando 2-bromo-6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, 1H, $J = 2,0$), 8,45 (d, 1H, $J = 2,0$), 8,35-8,29 (m, 2H), 7,60 (dt, 1H, $J = 7,9$, 1,9), 7,49 (dt, 1H, $J = 7,9$, 1,9), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, $J = 7,6$), 6,86 (t, 2H, $J = 8,7$), 5,13 (d, 1H, $J = 12,2$), 4,78 (d, 1H, $J = 12,0$) LRMS m/z (M+H) Calculado: 434,0, encontrado: 434,0. La mezcla racémica se separó por ChiralPak AD (iPrOH al 30 % en hexano + DEA 1 ml/l). El primer pico fue el enantiómero A de 2-bromo-6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridina; HRMS (Espectro de Masas de Alta Resolución) m/z (M+H) Calculado: 434,0663, encontrado: 434,0648. y el segundo pico fue el enantiómero B de 2-bromo-6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridina; HRMS m/z (M+H) Calculado: 434,0633, encontrado: 434,0646.

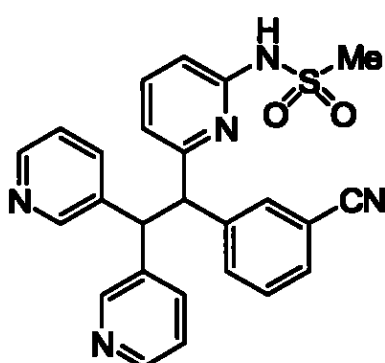
Etapa D

Se agitaron en dioxano anhidro (5 ml) una mezcla de 2-bromo-6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl] (enantiómero A) (0,550 g, 1,266 mmol), metanosulfonamida (0,144 g, 1,518 mmol), Ca_2CO_3 (0,578 g, 1,774 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol) y xantphos (44 mg, 0,076 mmol). La mezcla se desgasificó (tres bombeos / N_2) y se calentó hasta 100°C durante 16 horas en N_2 . La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con CHCl_3 y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el Celite con CHCl_3 y EtOAc. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5%

en CH_2Cl_2) dando el enantiómero A de N-{6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il}metanosulfonamida. RMN de ^1H (500 MHz, d_6 DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, $J = 2,0$), 8,59 (d, 1H, $J = 2,0$), 8,23 (dd, 2H, $J = 4,6, 1,5$), 7,90 (dt, 1H, $J = 8,0, 1,9$), 7,87 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,47 (t, 1H, $J = 7,8$), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 7,3$), 6,96 (t, 2H, $J = 8,9$), 6,54 (d, 1H, $J = 8,0$), 5,37 (d, 1H, $J = 12,2$), 5,13 (d, 1H, $J = 12,5$), 3,43 (s, 3H), HRMS m/z (M+H) Calculado: 449,1442, encontrado: 449,1450. El enantiómero B de N-{6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il}metanosulfonamida (HRMS m/z (M+H) Calculado: 449,1442, encontrado: 449,1459) se sintetizó usando el procedimiento descrito antes salvo por el enantiómero B de 2-bromo-6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridina.

EJEMPLO I-2

(R y S) N-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il}metanosulfonamida



Etapas A

Se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (10,13 ml, 2,5M) a una mezcla de 2,6-dibromopiridina (6 g, 25,33 mmol) en THF anhidro (150 ml) en N_2 a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min y se añadió 3-cianobenzaldehído (3,32 g, 25,33 mmol) en THF anhidro (10 ml, aclarado con 5 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C y luego se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15-30% en hexanos) dando 3-[(6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)metil]benzonitrilo. LRMS m/z (M+H) Calculado: 289,0, encontrado 289,1.

Etapas B

Se añadió SOCl_2 (2,01 ml, 16,88 mmol) a una mezcla de 3-[(6-bromopiridin-2-il)(hidroxi)metil]benzonitrilo (4,88 g, 16,88 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C en N_2 . La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos

se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 al 25-50% en hexanos) dando 3-[(6-bromopiridin-2-il)(cloro)metil]benzonitrilo.

LRMS m/z (M+H) Calculado: 307,0, encontrado: 307,0.

Etapas C

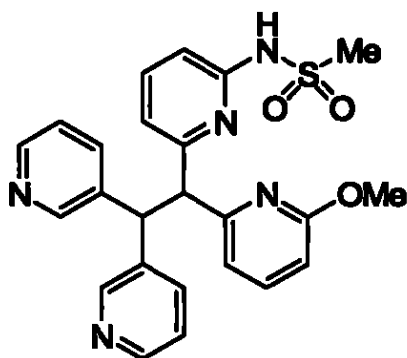
Se añadió LDA (3,43 ml, 1,8 M) gota a gota a una mezcla de 3-(piridin-3-ilmetil)piridina (0,700 g, 4,11 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78°C en N_2 . La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C , y se añadió 3-[(6-bromopiridin-2-il)(cloro)metil]benzonitrilo. La reacción se calentó hasta 0°C , y se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-4% en CH_2Cl_2) dando 3-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo racémico. LRMS m/z (M+H) Calculado: 441,0, encontrado: 441,0. La mezcla racémica se separó por ChiralPak AD (iPrOH al 40% en hexanos +1 ml/l de DEA hasta iPrOH al 80% en hexanos + 1 ml/l de DEA durante 45 min). El primer pico fue el enantiómero A de 3-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo, y el segundo pico fue el enantiómero B de 3-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo.

Etapas D

Se agitaron en dioxano anhidro (5 ml) una mezcla del enantiómero A de 3-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo (0,318 g, 0,721 mmol), metanosulfonamida (0,082 g, 0,865 mmol), Cs_2CO_3 (0,329 g, 1,01 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0,014 mmol) y xantphos (25 mg, 0,043 mmol). La mezcla se degasificó (3 bombeos / N_2) y se calentó hasta 100°C durante 16 horas en N_2 . La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con CHCl_3 , y se filtró a través de un lecho de Celite. El Celite se lavó con CHCl_3 y EtOAc para separar las impurezas. Se lavó a continuación el Celite con MeOH. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5% en CH_2Cl_2) dando el enantiómero A de N-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il}metanosulfonamida. RMN de ^1H (500 MHz d_6 DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 8,63 (dd, 2H, $J = 5,6, 2,0$), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, 2H, $J = 8,1$), 7,84 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, $J = 7,8$), 7,20 (dd, 2H, $J = 7,9, 4,8$), 7,03 (d, 1H, $J = 7,3$), 6,57 (d, 1H, $J = 8,0$), 5,47 (d, 1H, $J = 12,5$), 5,15 (d, 1H, $J = 12,2$), 3,46 (s, 3H), HRMS m/z (M+H) Calculado: 456,1489, encontrado: 456,1460. El enantiómero B de N-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il}metanosulfonamida (HRMS m/z (M+H) Calculado: 456,1489, encontrado: 456,1469) se sintetizó usando el procedimiento descrito antes salvo por el enantiómero B de 3-[1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo.

EJEMPLO 1-3

(R y S) N-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]piridin-2-il}metanosulfonamida



Etapas A

Se añadió gota a gota n-BuLi (11,701 ml, 2,5 M) a una mezcla de 2-bromo-6-metoxi-piridina (5,00 g, 26,59 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78°C en N₂. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió 6-bromo-2-piridina carboxaldehído (4,95 g, 26,93 mmol). La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15% en hexanos) dando (6-bromopiridin-2-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanol. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,49 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,1, 1,5), 7,12 (d, 1H, J = 7,3), 6,64 (d, 1H, J = 8,3), 5,78 (d, 1H, J = 5,4), 5,27 (d, 1H, J = 5,4), 3,97 (s, 3H), LRMS m/z, (M+H) Calculado: 295,0, encontrado 295,1.

Etapas B

Se añadió SOCl₂ (3,09 g, 25,97 mmol) a una mezcla de (6-bromopiridin-2-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanol (5,11 g, 17,31 mmol) en CH₂Cl₂ (56 ml) a 0°C en N₂. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0°C y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 25-35 % en hexanos) dando 2-bromo-6-[cloro(6-metoxipiridin-2-il)metil]piridina. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, 1H, J = 7,8), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 7,8), 7,12 (d, 1H, J = 7,1), 6,66 (d, 1H, J = 8,3), 6,02 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), LRMS m/z (M+H) Calculado: 313,0, encontrado: 312,9.

Etapas C

Se añadió gota a gota LDA (9,79 ml, 1,8 M) a una mezcla de 3-(piridin-3-ilmetil)piridina (2 g, 11,75 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C en N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se añadió 2-

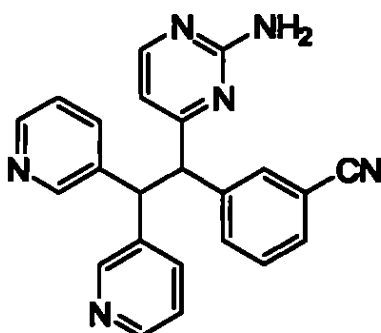
bromo-6-[cloro(6-metoxipiridin-2-il)etil]piridina. La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5% en CH_2Cl_2) dando 2-bromo-6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (t, 2H, $J = 2,7$), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,69 (dt, 1H, $J = 8,1, 2,0$), 7,58 (dt, 1H, $J = 8,0, 1,9$), 7,50 (d, 1H, $J = 7,6$), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, $J = 7,8$), 7,13 (dd, 1H, $J = 7,9, 4,8$), 7,09 (dd, 1H, $J = 7,8, 4,9$), 6,86 (d, 1H, $J = 7,3$), 6,45 (d, 1H, $J = 8,1$), 5,27 (d, 1H, $J = 12,2$), 5,06 (d, 1H, $J = 12,5$), 3,95 (s, 3H), LRMS m/z (M+H) Calculado: 447,1, encontrado: 447,1. La mezcla racémica se separó por ChiralPak AD (EtOH al 40% en hexanos + DEA 1 ml/l). El primer pico fue el enantiómero A de 2-bromo-6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridina, y el segundo pico fue el enantiómero B de 2-bromo-6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridina.

Etapas D

Se desgasificó (tres bombeos N_2) y se calentó hasta 100°C durante 16 horas una mezcla del enantiómero A de 2-bromo-6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridina (1,00 g, 2,235 g), metanosulfonamida (0,255 g, 2,683 mmol), Cs_2CO_3 (1,02 g, 3,13 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 mg, 0,045 mmol), y xantphos (78 mg, 0,134 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en N_2 . La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CHCl_3 . La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con CHCl_3 y EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-5% en CH_2Cl_2). La mezcla se purificó a continuación por HPLC de fase inversa ácida (H_2O al 95%: CH_3CN al 5% hasta CH_3CN al 100% + TFA al 0,1%). Las fracciones se concentraron y luego se inactivaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajeron tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y se concentraron dando N-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridin-2-il}metanosulfonamida. RMN de ^1H (500 MHz, d_6 DMSO) δ 10,43 (s, 1H), 8,64 (d, 2H, $J = 8,3$), 8,22 (t, 2H, $J = 5,2$), 7,91 (td, 2H, $J = 6,2, 1,8$), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J = 7,3$), 6,55 (d, 1H, $J = 7,6$), 6,44 (d, 1H, $J = 8,1$), 5,43 (d, 1H, $J = 12,2$), 5,39 (d, 1H, $J = 12,2$), 3,82 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), LRMS m/z (M+H) Calculado: 462,1595, encontrado 462,1597. El enantiómero B de N-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridin-2-il}metanosulfonamida (LRMS m/z (M+H) Calculado: 462,1595, encontrado 462,1597) se sintetizó usando el procedimiento descrito antes con el enantiómero B de 2-bromo-6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]piridina.

EJEMPLO I-4

(R y S)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-ilet]benzonitrilo



Etapas A

Se añadió *i*-PrMgCl (5 ml, 2,0 M, 10 mmol) a la solución de 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (2,52 g, 10 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió 3-cianobenzaldehído (1,31 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica reunida se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50% en hexano) dando 3-{hidroxi[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}benzonitrilo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, 1H, J = 5,1), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,9), 7,61 (d, 1H, J = 7,8), 7,48 (t, 1H, J = 7,6), 6,84 (d, 1H, J = 5,1), 5,69 (d, 1H, J = 3,7), 4,58 (d, 1H, J = 4,1), 2,60 (s, 3H). LRMS m/z (M+H) Calculado: 258,3, encontrado: 258,1.

Etapas B

Se añadió trifenilfosfina (2,36 g, 8,98 mmol) a la solución de 3-{hidroxi[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}benzonitrilo (1,65 g, 6,41 mmol) en CCl₄ (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20% EtOAc en hexano) dando 3-{cloro[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}benzonitrilo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, 1H, J = 5,1), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,1), 7,62 (d, 1H, J = 7,8), 7,49 (t, 1H, J = 7,8), 7,25 (d, 1H, J = 4,9), 5,92 (s, 1H), 2,51 (s, 3H). LRMS m/z (M+H) Calculado: 276,8, encontrado: 276,0.

Etapas C

Se añadió LDA (4,4 ml, 1,8 M) a la solución de 3-(piridin-3-ilmetil)piridina (1,24 g, 7,26 mmol) en THF (32 ml) a -78 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió 3-{cloro[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil}benzonitrilo (2,0 g, 7,25 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica reunida se secó, se filtró y se concentró dando un sólido. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 3% en CH₂Cl₂) dando (±)-3-{1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-2,2-dipiridin-3-iletal}benzonitrilo. LRMS m/z (M+H) Calculado: 410,5, encontrado: 410,1.

Etapas D

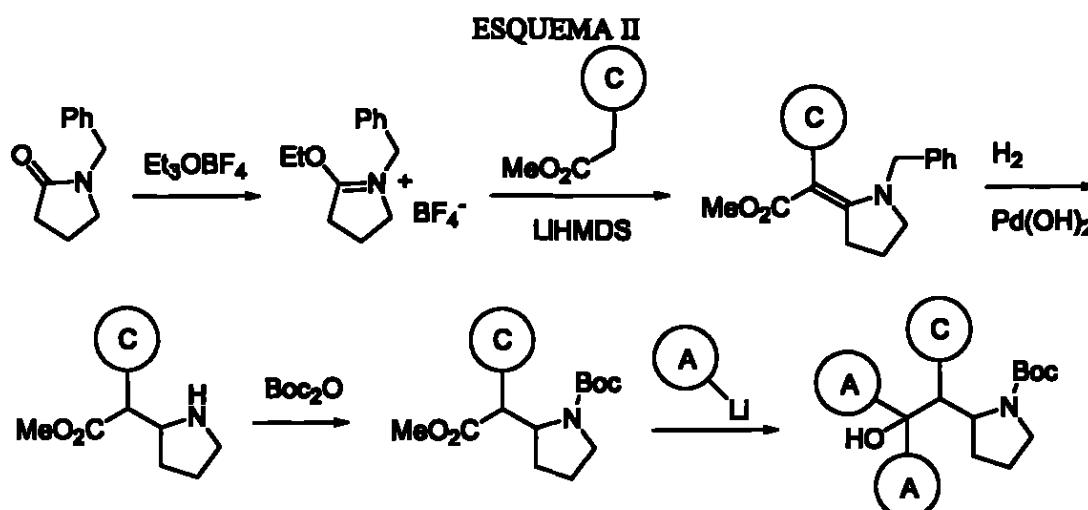
21

Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (0,657 g, 77%, 2,93 mmol) a la solución de 3-{1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-2,2-dipiridin-3-iletíl}benzonitrilo (1,2 g, 2,93 mmol) en CHCl_3 (15 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 6% en CH_2Cl_2) dando una mezcla diestereoisomérica de (±)-3-{1-[2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il]-2,2-dipiridin-3-iletíl}benzonitrilo. LRMS m/z (M+H) Calculado: 426,6, encontrado: 426,1.

Etapas E

La solución de mezcla de diestereoisómeros de (±)-3-{1-[2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il]-2,2-dipiridin-3-iletíl}benzonitrilo (0,11 g, 0,25 mmol) en DMSO saturado con NH_3 (2 ml) se calentó hasta 100 °C en microondas durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5% en CH_2Cl_2) dando (±)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (d, 1H, J = 1,5), 8,60 (d, 1H, J = 1,5), 8,29 (d, 1H, J = 4,6), 8,23 (d, 1H, J = 4,6), 8,00 (d, 1H, J = 4,8), 7,95 (s, 1H), 7,90 (t, 2H, J = 9,4), 7,80 (d, 1H, J = 8,0), 7,55 (d, 1H, J = 7,6), 7,40 (t, 1H, J = 7,8), 7,25 (dd, 1H, J = 7,8, 4,6), 7,19 (dd, 1H, J = 8,0, 4,6), 6,67 (d, 1H, J = 5,1), 6,54 (s, 2H), 5,25 (d, 1H, J = 12,5), 5,20 (d, 1H, J = 12,4). LRMS m/z (M+H) Calculado: 379,4, encontrado: 379,2.

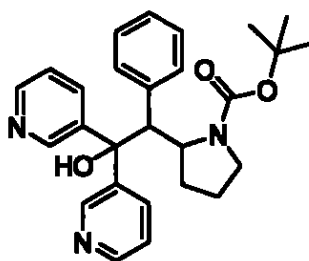
La mezcla racémica se separó por Chiralcel OD (i-PrOH al 50% en hexano). El primer pico fue (-)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo. El segundo pico fue (+)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletíl]benzonitrilo.



Las variables C y A en el esquema son como se han definido en la "Fórmula I".

EJEMPLO II-1

2-(2-hidroxi-1-fenil-2,2-dipiridin-3-iletil)pirrolidin-1-carboxilato de (±)-*tert*-butilo (diestereoisómero A)



Etapas A:

Se añadió a 0°C tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,15 g, 11,3 mmol) a una solución de *N*-bencilpirrolidinona (2,18 g, 12,4 mmol) en 25 ml de éter. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, durante lo cual precipitó un sólido en la reacción. El éter se separó por decantación y el residuo restante se lavó tres veces con éter. El disolvente residual se eliminó a vacío proporcionando tetrafluoroborato de 1-bencil-5-etoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrolidio.

Etapas B:

Se añadió solución de hexametildisilazida de litio (8,39 ml de 1M en tetrahidrofurano, 8,39 mmol) a THF seco y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota fenilacetato de metilo (1,15 ml, 7,99 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución de tetrafluoroborato de 1-bencil-5-etoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrolidio en 5 ml de tetrahidrofurano y, después de una hora, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución saturada de NaHCO₃, se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25-30% /hexano), proporcionando 2-(1-bencilpirrolidin-2-iliden)(fenil)acetato de metilo. ESI+ MS: 308,3 [M+H]⁺.

Etapas C:

Se añadió hidróxido de paladio(II) (231 mg, 1,64 mmol) a una solución de 2-(1-bencilpirrolidin-2-iliden)(fenil)acetato de metilo (0,505 g, 1,64 mmol) en 5 ml de metanol, y la reacción se agitó en un balón de hidrógeno gas. Después de 3 días, la mezcla se filtró a través de Celite, se aclaró el lecho con CH₂Cl₂/MeOH, y el filtrado se concentró a vacío proporcionando fenil(pirrolidin-2-il)acetato de metilo como una mezcla de dos diestereoisómeros. ESI+ MS: 220,2 [M+H]⁺.

Etapas D:

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (717 mg, 3,28 mmol) a una solución de fenil(pirrolidin-2-il)acetato de metilo (0,360 g, 1,64 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano y la reacción se agitó durante toda

24

la noche. La mezcla se concentró a vacío y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20% /hexano), proporcionando 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. ESI+ MS: 264,2 [M+H - isobutileno]⁺.

Etapas E:

Se disolvió 3-bromopiridina (0,790 ml, 8,20 mmol) en 30 ml de Et₂O seco y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota mediante una jeringa durante 10 minutos *n*-butil litio (3,28 ml, solución 2,5M en hexanos, 8,20 mmol). Después de agitar durante 15 minutos se añadió gota a gota una solución de 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,524 g, 1,64 mmol) en 5 ml de éter. La reacción se agitó durante 45 minutos a -78 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃, y EtOAc. La fase orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones puras reunidas se repartieron entre CH₂Cl₂ y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La concentración de la fracción orgánica proporcionó un único diestereoisómero del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,03 (s ancho, 1H), 8,56 (s ancho, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,8 y 4,8 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 4H), 7,02 (dd, *J* = 7,8 y 4,8 Hz, 1H), 5,1 (s ancho, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,50 (m, 9H), 1,30 (m, 1H). HRMS [M+H] C₂₇H₃₂N₃O₃ calculado 446,2438, encontrado 446,2424.

Usando las metodologías descritas antes, los compuestos representativos de la invención se evaluaron y se encontró que presentaban actividad en los ensayos de Kv1,5, demostrando de este modo y confirmando la utilidad de los compuestos de esta invención como inhibidores de Kv1,5 y antiarrítmicos. Los compuestos de este tipo pueden presentar dependencia de la velocidad de entrada, bloqueo de las corrientes de K⁺ de salida hasta un grado mayor o preferentemente a velocidades de despolarización o frecuencias cardíacas mayores. Dicho compuesto se podría identificar en estudios electrofisiológicos como se describe más adelante. Por ejemplo, durante un tren de despolarizaciones liberadas a frecuencias de 1 Hz y 3 Hz, el bloqueo "depende de la velocidad" si el grado de bloqueo observado durante un tren de 10 segundos a 3 Hz es mayor que a 1 Hz. Un bloqueador de Kv1,5 también puede presentar dependencia de uso, durante la cual el bloqueo de las corrientes de salida de K⁺ aumenta con el uso o durante la despolarización repetitiva de una célula cardíaca. La dependencia del uso del bloqueo se produce en un mayor grado con una despolarización sucesiva en un tren o secuencia de impulsos o despolarizaciones a una velocidad o frecuencia dada. Por ejemplo, durante un tren de 10 despolarizaciones a una frecuencia de 1 Hz, el bloqueo "depende del uso" si el grado de bloqueo es mayor

para el décimo impulso que para el primer impulso del tren. Un bloqueador de Kv1,5 puede presentar tanto dependencia de uso como dependencia de la velocidad.

También se puede identificar a un bloqueador de Kv1,5 mediante estudios electrofisiológicos de I_{Kv} nativa usando miocitos cardíacos u otro tejido procedente de diversas especies incluyendo, aunque sin quedar limitadas a las mismas, seres humanos, rata, ratón, perro, mono, hurón, conejo, cobayo o cabra. En tejidos nativos Kv1,5 puede existir como homo-oligómero o como hetero-oligómero con otros miembros de la familia Kv, o puede existir en un complejo con una subunidad β . Los compuestos de esta invención pueden bloquear los homo- o heterooligómeros de Kv1,5 o Kv1,5 en complejos con subunidades β .

Ensayos de Kv1,5

El ensayo de pinzamiento zonal de membrana para determinar el potencial de membrana plano para Kv1,5 de alta potencia es una malla primaria sistemática. Confirma la actividad y proporciona una medida funcional de la potencia de agentes que afectan de modo específico a los canales de potasio Kv1,5. Kiss *et al.* (Assay and Drug Dev. Tech., 1(1-2):127-135,2003) y Schroeder *et al.* (J. of Biomol. Screen., 8(1):50-64, 2003) describen el uso de este instrumento para Kv1,5 así como otros canales iónicos regulados por el voltaje.

Se desarrollan hasta confluencia del 90-100% en medio F12 de Ham suplementado con FBS al 10%, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 μ g/ml, sulfato de G-418 1000 μ g/ml células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de modo estable la subunidad alfa del canal de potasio Kv1,5 humano, clonadas a partir de corazón humano. Las células se subcultivan por tratamiento con Versene, luego se suspenden en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugan. Se resuspende el sedimento celular en PBS y la suspensión resultante se coloca en un depósito celular en el aparato IonWorks™ HT.

Se llevan a cabo medidas electrofisiológicas con solución intracelular que contiene (mM): K-gluconato 100, KCl 40, $MgCl_2$ 3,2, EGTA 3, ácido *N*-2-hidroxiethylpiperazina-*N'*-2-etanosulfónico (HEPES) 5, ajustado a pH 7,3. Se prepara anfotericina (Sigma) como una solución madre 30 mg/ml y se diluye hasta una concentración final de trabajo de 0,1 mg/ml en solución tampón interna. La solución externa es Dulbecco's PBS (Invitrogen) y contiene (mM): $CaCl_2$ 0,90, KCl 2,67, K_3PO_4 1,47, $MgCl_2$ 0,50, NaCl 138, Na_3PO_4 8,10 y tiene un pH de 7,4. Todos los compuestos se preparan como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los compuestos se diluyen en tampón externo, luego se transfieren desde la placa de fármaco a la placa de determinación del potencial de membrana durante el experimento (concentración final de DMSO <0,66% vol.).

Las corrientes iónicas de Kv1,5 se registran a temperatura ambiente. Las corrientes de membrana se amplifican (RMS ~10pA) y muestrean a 10 kHz. La resta por fugas se lleva a cabo en todos los experimentos aplicando unos preimpulsos de hiperpolarización de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de

los impulsos de ensayo para medir la conductancia de fugas. El protocolo de estímulo de pinzamiento zonal de membrana es como sigue:

1. Se cargan los pocillos de la placa de determinación del potencial de membrana con 3,5 µl de tampón externo.
2. Las resistencias de los huecos de micropipeta planos (Rp) se determinan aplicando una diferencia de potencial de 10 mV, 160 ms a través de cada hueco (ensayo de huecos).
3. Se añaden las células mediante pipeta a la placa de determinación del potencial de membrana y se forman sellos de alta resistencia con los huecos de 1-2 µm en el fondo de cada pocillo de la placa de determinación del potencial de membrana. Se lleva a cabo una exploración de prueba del sello para determinar cuantos pocillos de la placa de determinación del potencial de membrana tienen células que han formado sellos.
4. Con el fin de aumentar el acceso eléctrico a las células, se hace circular durante 4 minutos sobre el fondo de la placa de determinación del potencial de membrana una solución intracelular que contiene anfotericina.
5. Se aplica el impulso de ensayo de adición precompuesto a cada pocillo de la placa de determinación del potencial de membrana. Protocolo: Se determina el potencial de membrana de las células a una temperatura que mantiene el potencial de -80 mV durante 15 segundos. Esto va seguido por la aplicación de un tren de estímulos de 5 Hz (27 x 150 despolarizaciones hasta +40 mV). El potencial de membrana se eleva hasta +40 mV y evoca corrientes iónicas directas (positivas).
6. El compuesto se añade a cada pocillo de la placa de determinación del potencial de membrana. Se dejan incubar los compuestos durante 5 minutos.
7. Se aplica el protocolo de impulso de ensayo de adición después del compuesto. Protocolo: Se determina el potencial de membrana a un potencial de mantenimiento de membrana de -80 mV durante 15 segundos. Esto va seguido por la aplicación de un tren de estímulos a 5 Hz (27 x 150 ms despolarizaciones hasta +40 mV).

El análisis de datos se lleva a cabo fuera de línea. Se usan comparaciones emparejadas entre las adiciones antes y después del fármaco para determinar el efecto inhibitor de cada compuesto. El % de inhibición de la corriente control máxima durante la despolarización número 27 hasta +40 mV (en el tren de 5 Hz) se representa como una función de la concentración de antagonista. Las concentraciones de fármaco requeridas para inhibir la corriente en un 50 % (IC₅₀) se determinan ajustando la ecuación de Hill a los datos de respuesta de la concentración: % de Control = $100 \times (1 + ([\text{Fármaco}]/IC_{50})^n)^{-1}$

Para cada una de las cuatro métricas aritméticas se obtiene:

- 1) resistencia del sello

- 2) métrica basal (la corriente media a -70 mV desde 5 a 45 ms antes de la primera despolarización hasta $+40$ mV)
- 3) métrica de ascenso de la corriente (amplitud de la corriente media antes del compuesto durante la primera despolarización hasta $+40$ mV menos la amplitud de la corriente media antes del compuesto durante la despolarización número 27 hasta $+40$ mV)
- 4) corriente máxima (máxima amplitud de corriente durante la despolarización número 27 hasta $+40$ mV durante el tren a 5 Hz).

Todas las métricas se obtienen durante las trazas de adición antes y después del compuesto. Las células se eliminan de un análisis posterior si:

- 1) la resistencia del sello es <50 M Ω
- 2) la métrica basal es $>\pm 100$ pA durante el momento previo al compuesto
- 3) la métrica de ascenso de la corriente es $>-0,2$ nA
- 4) la métrica del pico previo a la lectura es <400 pA.

Los compuestos listados anteriormente proporcionan una inhibición $\geq 20\%$ a una concentración igual o inferior a 33 μ M en el ensayo de pinzamiento zonal de membrana para determinar el potencial de membrana plano para Kv1,5 de alta potencia descrito antes.

Protocolo de espectroscopía de absorción atómica:

Este ensayo identifica agentes que bloquean específicamente el canal de K⁺ Kv1,5 humano expresado de forma heteróloga en células CHO y medido por la salida de Rb⁺ usando Espectroscopía de Absorción Atómica de la Llama (del inglés Flame Atomic Absorption Spectroscopy) (FAAS). La aplicación de FAAS para medir la actividad de canales iónicos se adaptó de Terstappen *et al*, *Anal. Biochem.*, 272:149-155, 1999.

Se cultivan células CHO que expresan Kv1,5 humano como se ha descrito antes, luego se recolectan con tripsina-EDTA y se lavan con medio.

1. Se siembran 40.000 células por pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos (placa de ensayo) y se dejan reproducir las células durante 48 horas a 37°C .
2. Se separa el medio y se añaden 200 μ l de Rb Load Buffer (Aurora Biomed, Vancouver, BC) durante 3 horas a 37°C en CO₂ al 5%.
3. Se lavan las células 5 veces con Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS), 200 μ l, seguido por la adición de 100 μ l de HBSS que contiene compuesto de ensayo o DMSO al 0,5 %.
4. Después de 10 min, se añaden 100 μ l de solución salina tamponada con HEPES que contiene 140 mM de KCl y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 5 minutos, con agitación suave.
5. Inmediatamente después, se transfieren 150 μ l del sobrenadante a una placa de 96 pocillos nueva y se aspira el sobrenadante restante.

6. Se añaden a la placa de ensayo 120 µl de Tampón de Lisis Celular (Aurora Biomed, Vancouver, BC) y se agita durante 10 minutos antes del análisis.
7. Se mide el contenido de Rb en las muestras de sobrenadante (SUP) y lisado (LYS) usando un instrumento AAS automático ICR-8000 (Aurora Biomed, Vancouver, BC).

$\% \text{ FLUJO} = 100\% * (\text{SUP} / (\text{LIS} + \text{SUP}))$. $\% \text{ INH} = 100\% * (1 - (\text{A} - \text{B}) / (\text{C} - \text{B}))$, donde A es % FLUJO en presencia de compuesto de ensayo, B es % FLUJO en presencia de 10 mM de cloruro de (6-metoxi-2-metil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)-N,N-dimetilmetanaminio, C es % FLUJO en presencia de DMSO al 0,25%.

Los compuestos enumerados antes proporcionan una inhibición $\geq 25\%$ a una concentración igual o inferior a 25 µM en el ensayo AAS descrito antes.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar para el tratamiento o prevención de afecciones, enfermedades y estados patológicos conforme a la invención por cualquier medio que efectúa contacto del ingrediente activo con el sitio de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser oral, tópica, incluyendo transdérmica, ocular, bucal, intranasal, por inhalación, intravaginal, rectal, intracisternal y parenteral. El término "parenteral" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a modos de administración que incluyen la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular o infusión, intraesternal e intraperitoneal.

Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para usar en combinación con medicamentos, bien sean agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Estos se pueden administrar solos, aunque por lo general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en relación a la vía elegida de administración y a la práctica farmacéutica convencional.

A efectos de esta descripción, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y aves.

La dosis administrada dependerá de la edad, salud y peso del receptor, la intensidad de la enfermedad, clase de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia del tratamiento y naturaleza del efecto deseado. Normalmente, una dosis diaria de compuestos ingrediente activo variará de aproximadamente 1 a 500 mg por día. De forma normal, de 10 a 100 mg por día en una o más aplicaciones son eficaces para obtener los resultados deseados. Estas dosificaciones son cantidades eficaces para el tratamiento y prevención de las afecciones, enfermedades y estados patológicos descritos antes, por ejemplo, arritmias cardíacas tales como fibrilación auricular, flutter auricular, arritmia auricular y taquicardia supraventricular, sucesos tromboembólicos tales como ictus e insuficiencia cardíaca congestiva e inmunosupresión.

El ingrediente activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, trociscos, grageas, granulados y polvos, o en formas de dosificación

líquidas tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. El ingrediente activo también se puede administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que se pueden usar también para administrar el ingrediente activo como una pomada, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, como una solución oftálmica o formulación en suspensión, es decir, gotas oculares, para administración ocular como un pulverizador de aerosol o composición de polvo para inhalación o administración intranasal, como una crema, pomada, pulverización o supositorio para administración rectal o vaginal.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de la celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos por compresión. Tanto las cápsulas como los comprimidos se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos preparados por compresión pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de película para enmascarar un sabor desagradable o proteger al comprimido de la atmósfera, o un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener un colorante o aromatizante para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen con preferencia una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizadores adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Son agentes estabilizadores adecuados agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien solos o combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno o clorobutanol.

En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de referencia convencional en este campo se describen vehículos farmacéuticos adecuados.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden liberar convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases a presión o nebulizadores. Los compuestos se pueden liberar también como polvos que se pueden formular y la composición de polvo puede inhalarse con ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. El sistema de liberación preferido para inhalación es un aerosol de inhalación de dosis medida (MDI) que se puede formular como una suspensión o solución de un compuesto de Fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarbonos.

Para administración ocular, se puede formular una preparación oftálmica con una solución o suspensión de los compuestos de Fórmula I con un porcentaje en peso apropiado en un vehículo oftálmico adecuado, tal que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneal e interna del ojo.

Formas de dosificación farmacéutica útiles para administración de los compuestos de la invención incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cápsulas de gelatina dura y blandas, comprimidos, inyectables parenterales y suspensiones orales.

Se prepara un gran número de unidades de cápsula llenando cada una de las cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestivo tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina formando cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan.

Se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de modo que la dosis unitaria es de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para aumentar el carácter apetitoso o retardar la absorción.

Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando 1,5% en peso de ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol. La solución se lleva hasta su volumen con agua para inyección y se esteriliza.

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 ml contienen 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 100 mg de carboximetil celulosa de sodio, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 gramos de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainillina.

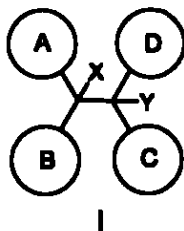
Se pueden usar las mismas formas de dosificación cuando los compuestos de esta invención se administren en varias etapas o en combinación con otro agente terapéutico. Cuando los fármacos se administran en combinación física, la forma de dosificación y la vía de administración se seleccionarán dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Así, el término coadministración se entenderá que incluye la administración de los dos agentes de forma concomitante o secuencial, o de modo alternativo, como una combinación de dosis fija de los dos componentes activos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como un único ingrediente activo o en combinación con un segundo ingrediente activo, incluyendo otros agentes antiarrítmicos que tienen actividades de bloqueo de K_v1,5 tales como quinidina, propafenona, ambasilida, amiodarona, flecainida, sotalol, bretilio, dofetilida, almokalant, bepridilo, clofilio, otros compuestos que tienen actividades de

bloqueo de Kv1,5 tales como clotrimazol, cetoconazol, bupivacaina, eritromicina, verapamilo, nifedipino, zatebradina, bisindolilmaleimida, u otros agentes cardiovasculares tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, inhibidores de la ECA tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril erbumina, quinapril, ramipril y trandolapril, antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan y valsartan, glicósidos cardíacos tales como digoxina, bloqueadores de los canales de calcio tipo L, bloqueadores de los canales de calcio tipo T, bloqueadores beta selectivos y no selectivos, un compuesto inmunosupresor, antagonistas de endotelina, inhibidores de trombina, aspirina, AINE no selectivos distintos de aspirina como naproxeno, warfarina, inhibidores del factor Xa, heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, clopidogrel, ticlopidina, antagonistas del receptor IIb/IIIa tales como tirofiban, antagonistas del receptor 5HT, antagonistas del receptor de integrina, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de TAFI y antagonistas del receptor P2T. Los compuestos de la invención se pueden administrar también como un único ingrediente o en combinación con un marcapasos o un dispositivo desfibrilador.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la fórmula I:



en la que:

A, B y C se seleccionan independientemente del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo, y
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
 - c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,

dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes A, B y C es un anillo heteroarilo;

D se selecciona del grupo consistente en:

- 1) un anillo arilo,
- 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en:
 - a) un anillo monocíclico no saturado de 5 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S,
 - b) un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y

- c) un anillo bicíclico no saturado de 8-, 9- ó 10 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O u S, y
- 3) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos de anillo heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, en el que el punto de unión del anillo heterocíclico es un átomo de carbono, estando dicho anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico saturado no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo de anillo heteroarilo o heterocíclico S o N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

X e Y se seleccionan independientemente del grupo consistente en H y OR^5 ;

R^a , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y halógeno;

R^4 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, CN, $CR^4=C(R^5)_2$, $(CR^a)_nOR^5$, $(CR^a)_nN(R^5)_2$, $(CR^a)_n C(O)R^5$, $N(R^5)C(O)R^5$, $C(O)OR^5$ y $N(R^5)S(O)_mR^5$;

R^5 , en cada caso en el que aparece, se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

m es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y

n es, de forma independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

A es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, en el que el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de anillo N, estando dicho anillo heteroarilo no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable no está sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 de anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

B es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de N,

dicho anillo heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo;

C se selecciona del grupo consistente en 1) un anillo arilo, y 2) un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, en el que el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 átomo de N, dicho anillo arilo y heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo o heterocíclico N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo heteroarilo; y

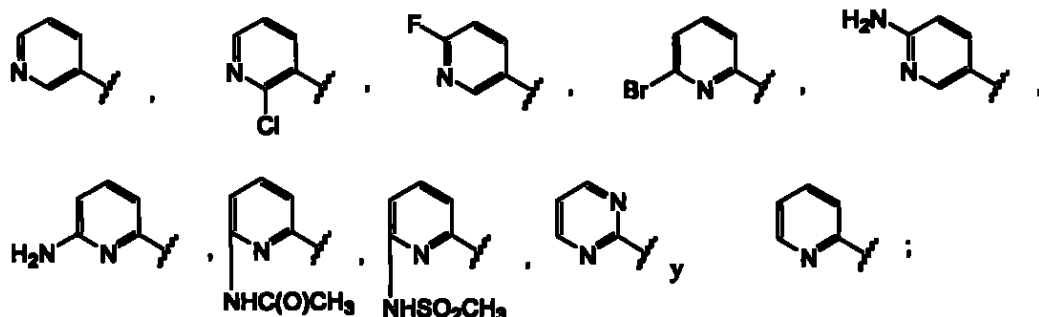
D es un anillo heteroarilo, en el que el punto de unión al anillo heteroarilo es un átomo de carbono, y el anillo heteroarilo es un anillo monocíclico no saturado de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de anillo N, y dicho anillo heteroarilo está no sustituido, monosustituido con R^4 , disustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , trisustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , o tetrasustituido con grupos seleccionados independientemente de R^4 , y en el que cualquier átomo del anillo heteroarilo N estable está no sustituido o está sustituido con oxo, estando dichas sustituciones R^4 del anillo heteroarilo en uno o más átomos de carbono del anillo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

X se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y -OH;

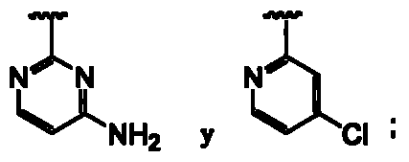
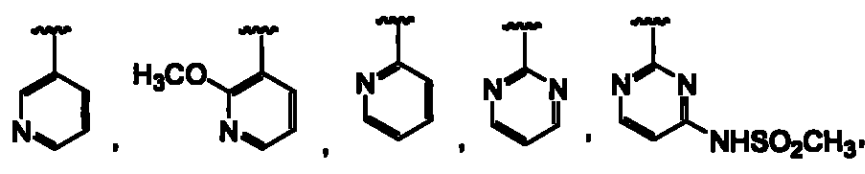
Y se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y -OH;

A se selecciona del grupo consistente en

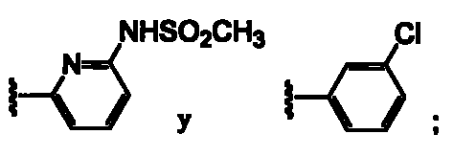
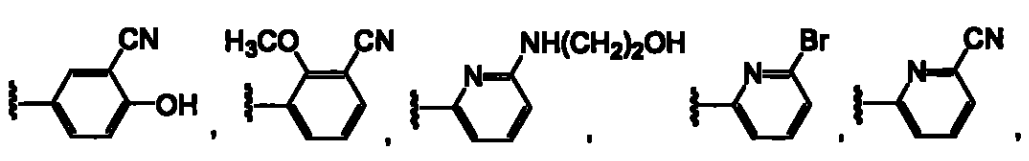
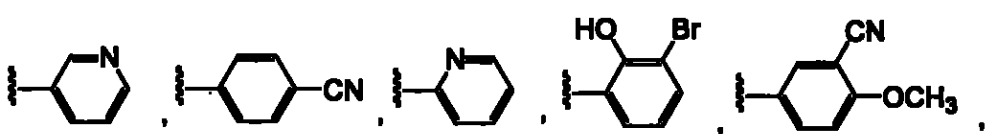
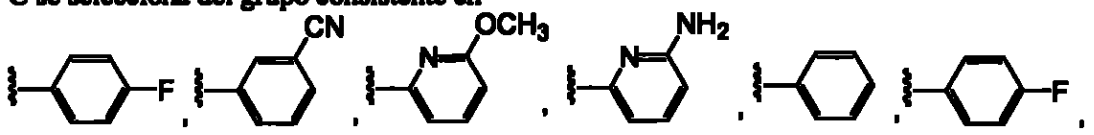


B se selecciona del grupo consistente en

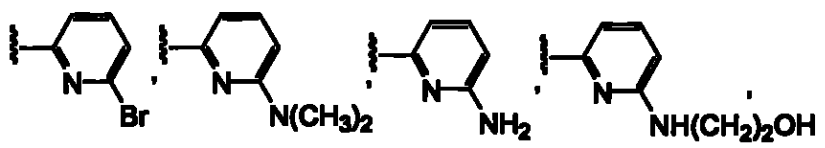
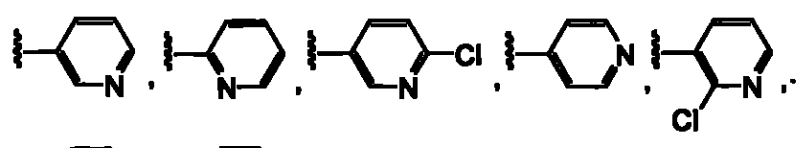
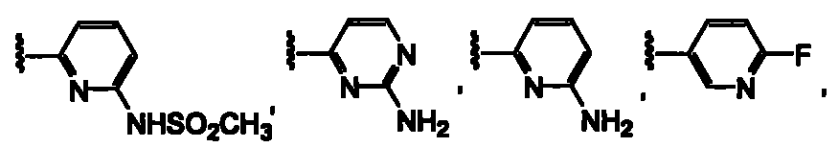
25

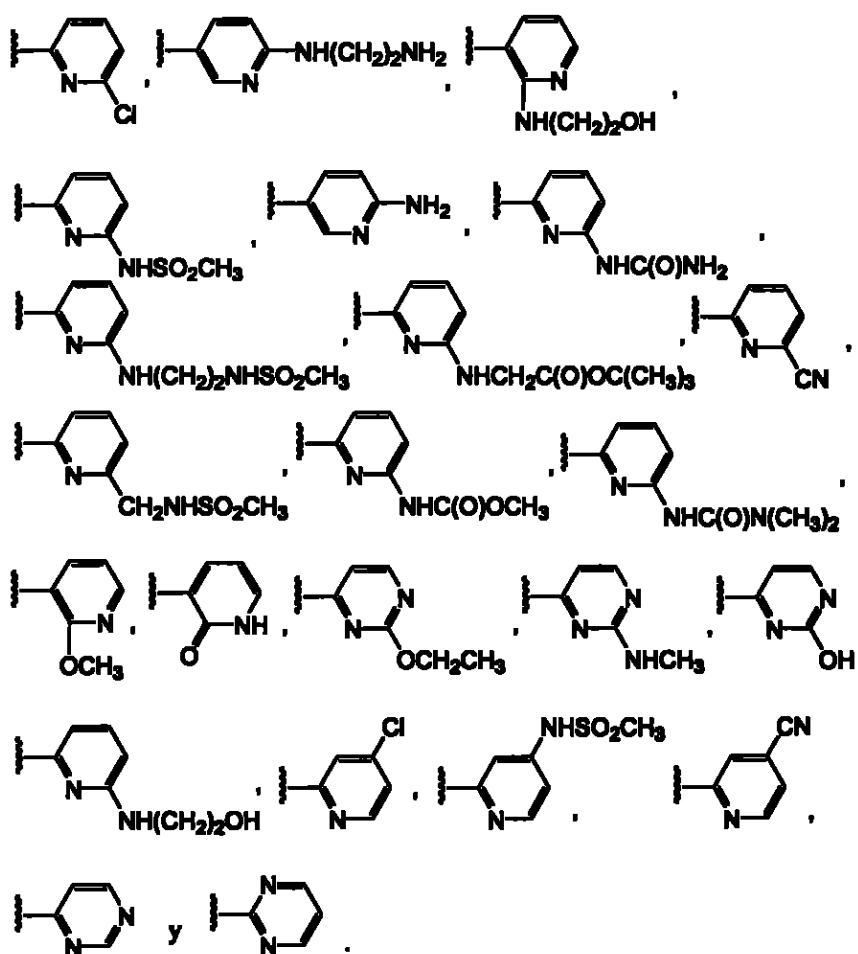


C se selecciona del grupo consistente en



D se selecciona del grupo consistente en





4. Un compuesto según la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado del grupo consistente en

(*R*)-*N*-{6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il}metanosulfonamida,

(*S*)-*N*-{6-[1-(4-fluorofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il}metanosulfonamida,

(*R*)-*N*-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il}metanosulfonamida,

(*S*)-*N*-{6-[1-(3-cianofenil)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il}metanosulfonamida,

(*R*)-*N*-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il}metanosulfonamida,

(*S*)-*N*-{6-[1-(6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]piridin-2-il}metanosulfonamida,

(*R*)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]benzonitrilo, y

(*S*)-3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-dipiridin-3-iletil]benzonitrilo.

103

5. Una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la reivindicación 1 o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable o sus hidratos.

6. Una composición farmacéutica preparada combinando el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

105

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO., INC.

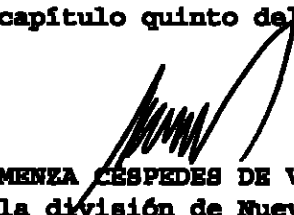
REFERENCIA	Radicación No.	7 7300
	Solicitud internacional	PCT/US2005/026334
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2793

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02-MAR-2007 lerazo