



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252150-00000-0000

Fecha: 2013-10-24 08:57:19

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 80

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE TIENO [2,3-D]
PIRIMIDINA Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ARITMIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Xention Limited

DOMICILIO Reino Unido

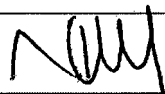
74. APODERADO Natalia Cabrera Martinez

22. BOGOTÁ, D.C., Octubre de 2013.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-252150- -00000-0000 Fecha: 2013-10-24 08:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 80
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES - SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/GB2012/050710	Fecha 29/03/2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/131379 A1	Fecha 04/10/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE TIENO [2, 3-D] PIRIMIDINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARRITMIA.			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1 XENTION LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Iconix Park, London Road, Pampisford, Cambridge CB22 3EG		No. TELÉFONO	
CIUDAD Cambridge		CORREO ELECTRÓNICO:	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Reino Unido		Reino Unido	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. JOHN		Derek Edward	Británica
2. FORD		John	Británica
3.			
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Reino Unido			Cambridge
2. Reino Unido			Cambridge
3.			
4.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Cabrera Martínez		Natalia	C.C. 52.961.772 T.P. 198.677
DIRECCIÓN Calle 122 No. 48 – 11		No. TELÉFONO 7420191	
CIUDAD Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO nataliacabrera@estrategiajuridica.net	
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1 Reino Unido 2 3		CÓDIGO PAÍS GB	(31) NÚMERO 1105659.5	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/04/01
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13 - 103563	Fecha Octubre 15 de 2013	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 Apoderada				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 49 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

COMPUESTOS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con compuestos de tienopiridimidina que son inhibidores de canal de potasio. También se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y su uso en el tratamiento de arritmia.

ANTECEDENTES

Los canales iónicos son proteínas que se extienden a lo largo de la bicapa lipídica de la membrana celular y proveen un camino acuoso a través del cual pueden pasar iones específicos tales como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- (Herbert, 1998). Los canales de potasio representan el subgrupo más grande y más diverso de canales iónicos y los mismos cumplen un papel central en la regulación del potencial de membrana y en el control de la excitabilidad celular (Armstrong & Hille, 1998). Los canales de potasio se han categorizado en familias génicas en base a su secuencia de aminoácidos y sus propiedades biofísicas (para la nomenclatura véase Gutman y *col.*, 2003).

Los compuestos que modulan los canales de potasio tienen múltiples aplicaciones terapéuticas en diversas áreas de enfermedad incluyendo cardiovascular, neuronal, auditiva, renal, metabólica y la proliferación celular (Shieh y *col.*, 2000; Ford y *col.*, 2002). Más específicamente, los canales de potasio tales como Kv4.3, Kir2.1, hERG, KCNQ1/minK, y Kv1.5 están involucrados en la fase de repolarización del potencial de acción en los miocitos cardíacos. Estos subtipos de canales de potasio se han asociado con enfermedades

cardiovasculares y trastornos incluyendo síndrome de QT largo, hipertrofia, fibrilación ventricular, y fibrilación atrial, todos los cuales pueden causar falla cardíaca y fatalidad (Marban, 2002).

La subunidad de canal de potasio humano activada por voltaje rectificadora retrasada, Kv1.5, se expresa exclusivamente en los miocitos atriales y se cree que ofrece oportunidades terapéuticas para el manejo de fibrilación atrial por diversas razones diferentes (véase la revisión de Brendel y Peukert, 2002): (i) Hay evidencia de que Kv1.5 subyace bajo la corriente fisiológica rectificadora retrasada ultrarápida cardíaca (Kv(ur)) en humanos debido a propiedades biofísicas y farmacológicas similares (Wang y *col.*, 1993; and Fedida y *col.*, 1993). Esto ha sido apoyado por oligonucleótidos antisentido contra Kv1.5 que se ha hallado que reducen la amplitud de Kv(ur) en miocitos atriales humanos (Feng y *col.*, 1997). (ii) los registros electrofisiológicos han demostrado que Kv(ur) se expresa selectivamente en miocitos atriales, y que por lo tanto evita inducir arritmia ventricular arritmia potencialmente fatal a través de la interferencia con repolarización ventricular (Amos y *col.*, 1996; Li y *col.*, 1996; y Nattel, 2002). (iii) La inhibición de Kv(ur) en los miocitos atriales humanos de tipo fibrilación atrial prolongó la duración del potencial de acción en comparación con miocitos atriales humanos sanos normales (Courtemanche y *col.*, 1999). (iv) La prolongación de la duración del potencial de acción mediante la inhibición selectiva de Kv1.5 podría presentar intervenciones farmacológicas más seguras para proteger contra arritmias atriales reentrantes tales como fibrilación atrial y palpitación atrial en comparación con los antiarrítmicos tradicionales de clase III, mediante la

prolongación del periodo refractario atrial mientras que se deja a la refracción ventricular sin alterar (Nattel y col., 1999, Knobloch y col., 2002; y Wirth y col., 2003). Los antiarrítmicos de clase III han sido ampliamente presentados como un método preferido para tratar arritmias cardíacas (Colatsky y col., 1990).

Se ha informado que los bloqueantes de canales de calcio antiarrítmicos tradicionales y los nuevos de clase III tienen un mecanismo de acción por modulación directa de Kv1.5 o Kv(ur). Los conocidos antiarrítmicos de clase III ambasilida (Feng y col., 1997), quinidina (Wang y col., 1995), clofilio (Malayev y col., 1995) y bertosamil (Godreau y col., 2002) se han informado todos como bloqueantes de canales de potasio de Kv(ur) en miocitos atriales humanos. El nuevo derivado de benzopirano, NIP-142, bloquea los canales Kv1.5, prolonga el periodo refractario atrial y finaliza la fibrilación atrial y palpitación en modelos caninos *in vivo* (Matsuda y col., 2001), y S9947 inhibe a Kv1.5 expresado establemente tanto en oocitos de *Xenopus* como en células de ovario de hámster chino (CHO) y a Kv(ur) en miocitos cardíacos de rata y humanos nativos (Bachmann y col., 2001). En otros casos, se han descrito otros nuevos moduladores de canales de potasio que tienen como objetivo a Kv1.5 o Kv(ur) para el tratamiento de arritmias cardíacas, estos incluyen a bifenilos (Peukert y col 2003), amidas de ácido tiofeno carboxílico (WO0248131), derivados de bisarilo (WO0244137, WO0246162), derivados de carbonamida (WO0100573, WO0125189) amidas de ácido antranílico (WO2002100825, WO02088073, WO02087568), dihidropirimidinas (WO0140231), derivados de cicloaquilo (WO03063797), derivados de indano (WO0146155 WO9804521), derivados de

tetralin benzocicloheptano (WO9937607), derivados de tiazolindona y metatiazanona (WO9962891), derivados de benzamida (WO0025774), derivados de isoquinolina (WO0224655), derivados de piridazinones (WO9818475 WO9818476), derivados de cromano (WO9804542), derivados de benzopirano (WO0121610, WO03000675, WO0121609, WO0125224, WO02064581), derivados de benzoxazina (WO0012492), y el nuevo compuesto A1998 purificado de material oceánico (Xu & Xu, 2000). Se han informado inhibidores generales de de canal de potasio impulsados por voltaje que también podrían modular a Kv1.5 (US05753676, US05821251, EP0743936B).

Se ha informado que las tienopirimidinas son útiles como agentes antiinflamatorios, antifúngicos, antiosteoporosis y antimicrobianos, y como agentes cardiovasculares (que actúan a través de la modulación del grupo de enzimas fosfodiesterasas o a través de la modulación del sistema de intercambio sodio/protón) entre otros.

Las tieno[2,3-*d*]-pirimidinas sustituidas en la posición 4 con un grupo de benzilamina o fenetilamina opcionalmente sustituidos, y en la posición 5 con un grupo metilo pueden servir como agentes antiinflamatorios o antiosteoporosis (Katada y col., 1999). Se demostró que dichos componentes modulan la actividad de varios tipos de células incluyendo leucocitos, que se originan de células precursoras hematopoyéticas en la medula ósea. La actividad incrementada en leucocitos puede conducir a diferentes enfermedades inflamatorias; por lo tanto los compuestos citotóxicos para leucocitos podrían funcionar como drogas antiinflamatorias. Dichos compuestos se cree que suprimen la actividad celular

mediante la unión a integrinas sobre la superficie de los leucocitos y previenen los eventos de señalización celular corriente abajo. Las tieno[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas en la posición 4 con grupos heteroariltioles, aril tioles, arilmetil tioles, heteroarilaminas, bencilamina, hidroxilo y cloro también pueden ser agentes antiinflamatorios útiles (Stewart y col., 2001). Se demostró que esta serie de compuestos inhibe la expresión inducida de moléculas de adhesión celular sobre la superficie luminal del endotelio vascular previniendo de esa forma la adhesión de los leucocitos en el sitio de la inflamación.

Las tieno[2,3-*d*]pirimidinas con una hidrazina sustituida en la posición 4 y un grupo fenilo en la posición 5 (Hozien y col., 1996), tetrahidrobenzo[*b*]tieno[2,3-*d*]pirimidinas (Ismail y col., 1995), tieno[2,3-*d*]pirimidinas que tienen un hidrógeno, cloro, grupo hidrazina, heterociclilo, amino, metilo, etilo o fenilo en la posición 2, un sustituyente alquilamino, alquilarilamino, amino, dialquilamino o hidrazino en la posición 4, un hidrógeno o grupo metilo en la posición 5, un hidrógeno, grupo metilo acetamida o fenilo en la posición 6 o un tetrametileno en la posición 5,6 (GB7549025), y la serie principal de 5-fenil- y 5,6-tetrametilenetieno[2,3-*d*]pirimidinas con metilo o fenilo en la posición 2 y alquilamino o arilamino en la posición 4 (Konno y col., 1989) han demostrado tener todas actividad antimicrobiana. La tetrahidrobenzotieno[2,3-*d*]piridimidina con el grupo 2-oxo-3-pirrolidinilmetilen-hidrazino en la posición 4 mostró algo de actividad herbicida contra *Abutilon theophrasti* (Ram y col., 1981). También se ha informado que la 4-clorotetrahidrobenzotieno[2,3-*d*]piridimidina es herbicida, las tetrahidrobenzotieno[2,3-*d*]pirimidinas con un sustituyente tiol, hidrazina, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino

o 4-dietilanilino en la posición 4 son bactericidas contra *Streptococcus fecales* y las tetrahirobenzotieno[2,3-*d*]pirimidinas con un sustituyente 2,4-diclorobencilamino o 2-fluoroanilino en la posición 4 son fungicidas contra *Pythium* (Ram, 1979). Las tieno[2,3-*d*]pirimidinas con un hidrógeno, grupo hidroxilo, tiol, halógeno o ciano en la posición 2, grupos alquilamino, arilalquilamino o hidroxi alquilamino en la posición 4, un hidrógeno, alquilo o halógeno en la posición 5 y/o 6-o alquileo en la posición 5,6 se han informado como agentes para el control de garrapatas (AU 521790).

Por otro lado, las tetrahidrobenzo[*b*]tieno[2,3-*d*]pirimidinas exhibieron actividad antitumoral (Shehata y *col.*, 1996) y actividad analgésica a la mitad que la de una aspirina (Moneer y *col.*, 1994), una serie de tieno[2,3-*d*]pirimidinas con 4-alquilamino o arilamino, 5-H o 5-metilo, 6-metilo o 5,6-tetrametileno demostró tener potencial como anticitoquinina (Jordis y *col.*, 1986), una serie de 5,6-dimetil-tieno[2,3-*d*]pirimidinas y 5,6-tetrametilenetieno[2,3-*d*]pirimidinas, ambas sustituidas en la posición 2 con arilaminas o aminas heterocíclicas y en la posición 4 con arilaminas mostraron propiedades de inhibición de agregación plaquetaria sanguínea (DD 226893), las pirano-y tiopirano[3,4-*b*]tieno[5,4-*d*]pirimidinas con la posición 4 sustituida con amino, butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, fenetilamina y 2-hidroxietilamina han demostrado exhibir actividad anticonvulsivante (Noravyan y *col.*, 1977), y se ha informado que la 4-[(benzo-2,1,3-tiadiazolil-4)amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotieno-(2,3-*d*)-piridimidina posee actividad antihelmíntica en equinocosis alveolar larval (RU 2116309).

Las tieno[2,3-*d*]pirimidinas con un grupo amino sustituido en la posición 4,

sustitución con hidrógeno, alquilo o halo en las posiciones 5 y 6 y una cadena alquilo en la posición 2 reivindican ser inhibidores de fosfodiesterasa V y ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y para disturbios de la potencia (DE10104802).

Por otro lado, las 5-alquil tieno[2,3-*d*]pirimidinas con un sustituyente piperazinilo en la posición 4 se hallaron como inhibidores del intercambiador de sodio/protón y útiles en el tratamiento de diferentes trastornos cardiovasculares, incluyendo angina pectoris y arritmia (WO 01/27107).

Las 4-[(fenil)amino]-tieno[2,3-*d*]pirimidinas portando un sustituyente 5-tiofenilo y un sustituyente 2-metilo se hallaron con actividad molusquicida (Hosni y col, Acta Poloniae Pharmaceutica, 1999, 56(1), 49-56).

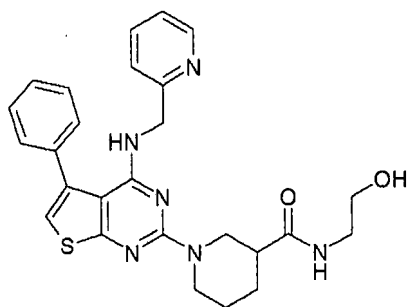
Recientemente, las tienopirimidinas también se han informado como potentes inhibidores de VEGFR (Munchhof, 2004).

Diversas publicaciones divulgan compuestos que se indican como actuantes sobre canales de potasio. Por lo tanto, US6531495 divulga 2'-aminometilbifenil-2-carboxamidas, WO2002/100825 divulga amidas de ácido antranílico como antiarrítmicas y WO2002/036556 divulga acilaminoalquilbencenosulfonamidas como agentes cardiovasculares.

Los compuestos de tienopiridimidina que son útiles como inhibidores de canal de potasio, en particular para inhibir los canales de potasio Kv1.5 o Kv(ur), se informan en WO 2004/111057.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

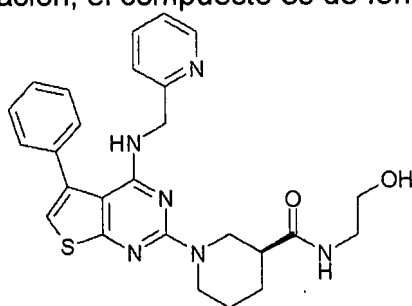
Un primer aspecto de la invención provee un compuesto de fórmula (Ia)



(1a)

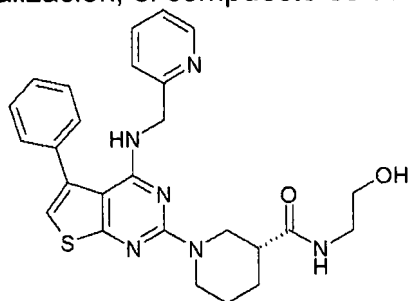
o un éster o sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

En una forma de realización, el compuesto es de fórmula (1b)



(1b).

En otra forma de realización, el compuesto es de fórmula (1c)



(1c).

En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (1a) comprende una mezcla de los compuestos de fórmulas (1b) y (1c). En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (1a) comprende una mezcla racémica de los compuestos de

fórmulas (Ib) y (Ic). En otra forma de realización alternativa, el compuesto de fórmula (Ia) comprende un exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ib) o un exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ic).

Un segundo aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos previos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de canal de potasio que son particularmente útiles para inhibir canales de potasio Kv1.5 o Kv(ur) para el tratamiento de arritmia cardíaca en el atrio tal como fibrilación atrial. Esta invención no se limita a tratar arritmias cardíacas, ya que los compuestos también son útiles para tratar enfermedades que requieren inhibición de canales de potasio (por ejemplo Shieh y *col.*, 2000; Ford y *col.*, 2002).

Un tercer aspecto de la invención por lo tanto provee un método de inhibición de canales de potasio, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto o composición de la invención. Este aspecto de la invención además provee un compuesto o composición de la invención para usar en la inhibición de canales de potasio. Además, este aspecto de la invención además provee el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para usar en la inhibición de canales de potasio.

Tal como se usan en la presente, un “método de inhibición de canales de potasio” y “uso en la inhibición de canales de potasio” incluyen a métodos y usos para tratar o prevenir un trastorno que responde a la inhibición de la función de los canales de potasio. El trastorno puede ser arritmia.

Los compuestos de la invención tienen propiedades ventajosas por sobre aquellos del arte previo, en particular en términos de potencia y/o selectividad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Mezcla racémica

Una "mezcla racémica" contiene aproximadamente cantidades iguales de los compuestos de fórmula (Ib) y fórmula (Ic). En otras palabras, un compuesto o composición que comprende una "mezcla racémica" de los compuestos de fórmula (Ib) y fórmula (Ic) contiene una mezcla aproximadamente 1:1, o 50:50, de los compuestos.

Exceso enantiomérico

Un compuesto o composición que comprende un "exceso enantiomérico" del compuesto de fórmula (Ib) o del compuesto de fórmula (Ic) comprende más de ese enantiómero que del otro (también conocida como una mezcla escalémica).

El exceso enantiomérico es el exceso de un compuesto sobre el otro, expresados como porcentaje del total. Por ejemplo, una mezcla 98:2 del compuesto de fórmula (Ib) al compuesto de fórmula (Ic) tiene un 96 % de exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ib). Por consiguiente, los compuestos y composiciones de la invención pueden comprender un exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ib) de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o hasta 100 % (o sea enantioméricamente puro, hasta el límite de detección de pureza). Como alternativa, los compuestos y composiciones de la invención pueden comprender un exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ic) de al

menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o hasta 100 %.

Nomenclatura R y S

Tal como se usa en la presente, el término isómero "R" o "S" se refiere a los dos enantiómeros posibles de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog adoptado por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Por consiguiente, el compuesto de fórmula (Ib) es el "isómero S" y el compuesto de fórmula (Ic) es el "isómero R".

Éster o sal del mismo aceptable farmacéuticamente

El término "éster farmacéuticamente aceptable" incluye a compuestos de la invención en los que el átomo de hidrógeno del grupo alcohol se puede reemplazar por un éster (por ejemplo el átomo de hidrógeno se puede reemplazar por un $-C(O)C_{1-6}$ alquilo).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye a una sal que se prepara a partir de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables incluyendo a ácidos y bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen a, pero no como limitación, aquellas de ácidos inorgánicos tales como hidrácidos (por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácidos fosfóricos. Además, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen a, pero no como limitación, aquellas de ácidos orgánicos tales como los ácidos orgánicos de las clases alifática,

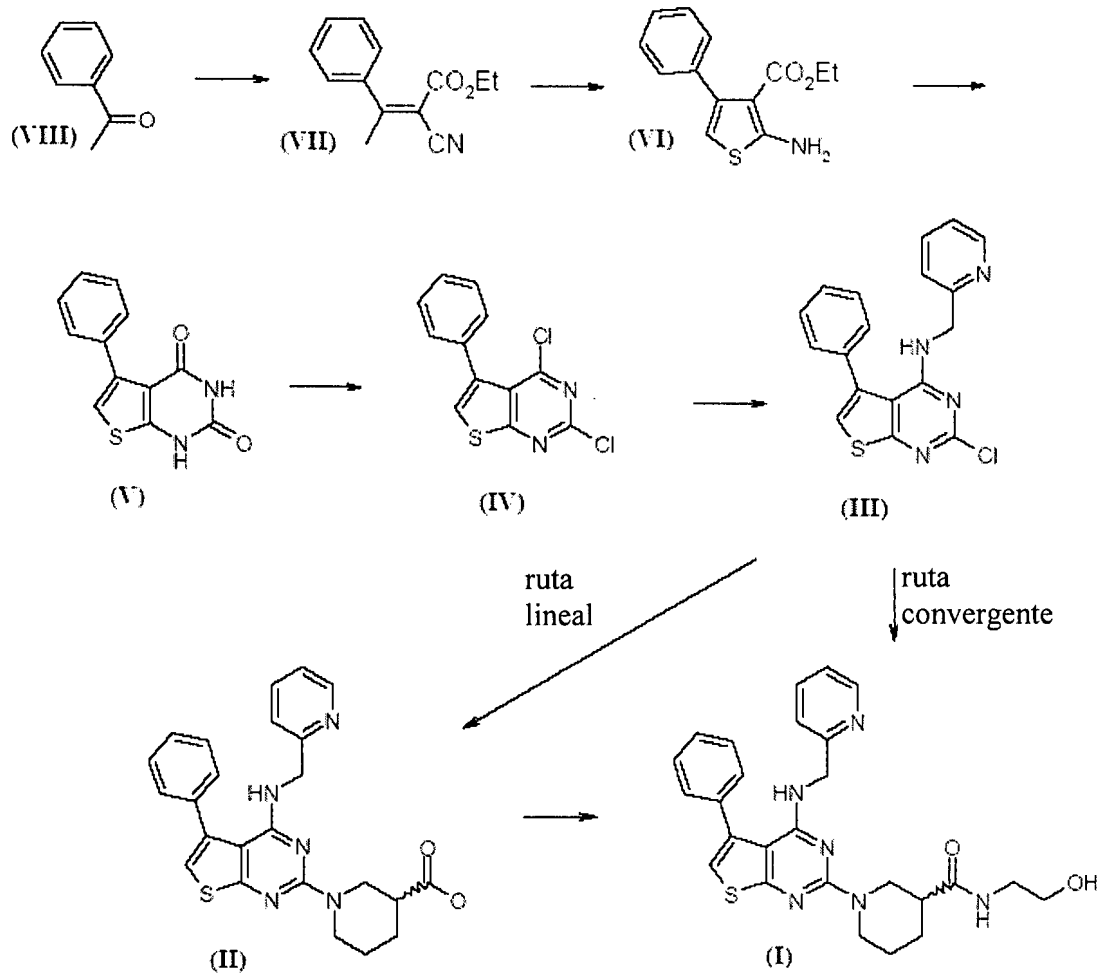
aromática, carboxílica y sulfónica, ejemplos de los cuales incluyen a: ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido fenilacético, ácido difenilacético o ácido trifenilacético; ácidos hidroxílicos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácidos p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Otras sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen a, pero no como limitación, aquellas de ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido furoico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido embónico (pamoico), ácido pantoténico, ácido esteárico, ácido sulfanílico, ácido algénico, y ácido galacturónico.

Las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen a, pero no como limitación, sales metálicas tales como sales metálicas de metales alcalinos o alcalino térreos (por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio) y sales de zinc o aluminio. Además, las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen a, pero no como limitación, sales formadas con amoníaco o aminas orgánicas o bases heterocíclicas farmacéuticamente aceptables tales como etanolaminas (por ejemplo dietanolamina), bencilaminas, N-metil-glucamina, aminoácidos (por

ejemplo lisina) o piridina.

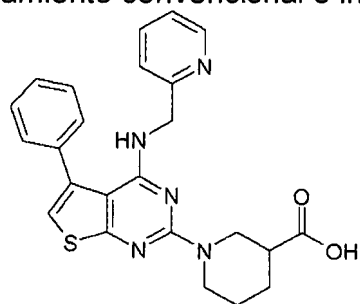
Síntesis

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como el racemato, como una mezcla escalémica, o como un enantiómero quiralmente puro usando las rutas descritas en el esquema 1 a continuación:



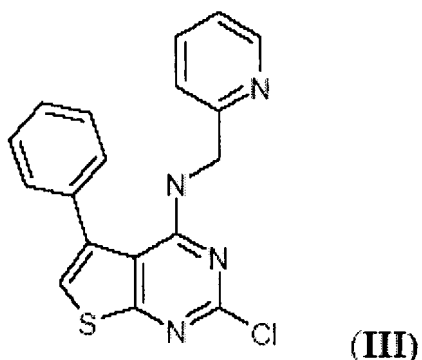
Esto incluye la preparación de compuestos de fórmula (I) usando la “ruta lineal” análoga a la ruta sintética descrita en WO2004/111057 a partir del

compuestos de fórmula (II) y aminoetanol. Típicamente, esta reacción se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento como por ejemplo 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) usando métodos estándar conocidos por los especialistas en la materia como por ejemplo reacción en un solvente como por ejemplo tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida en un rango de temperaturas desde ambiente hasta temperatura de reflujo. De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del compuestos de fórmula (III) por desplazamiento del sustituyente 2-cloro con un compuesto de fórmula (IX) en presencia de una base como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y un solvente como por ejemplo N-metilpirrolidinona con calentamiento convencional o irradiación de microondas.

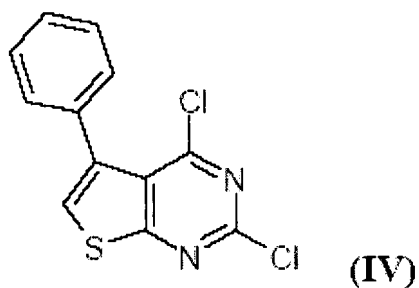


(II)

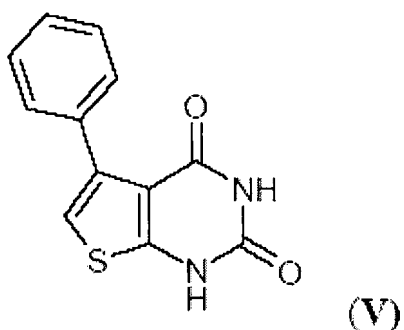
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (III) por desplazamiento del sustituyente 2-cloro con ácido nipecótico disponible comercialmente, en presencia de una base como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y un solvente como por ejemplo N-metilpirrolidinona con calentamiento convencional o irradiación de microondas.



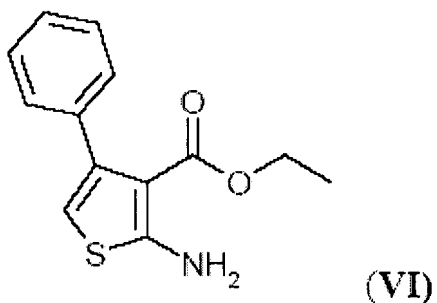
Los compuestos de fórmula (III) se sintetizan fácilmente a partir del compuestos de fórmula (IV) por medio de una reacción de sustitución nucleofílica con 2-aminometilpiridina, opcionalmente en presencia de un solvente y una base, y opcionalmente a temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferentemente el solvente (si se encuentra presente) es un alcohol, preferentemente etanol y la base es una base de nitrógeno impedida estéricamente como por ejemplo trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.



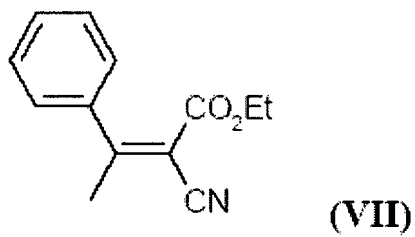
Un compuesto de fórmula (IV) puede sintetizarse por medio de la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un reactivo de cloración como por ejemplo dicloruro de fenilfosfónico u oxicloruro de fósforo.



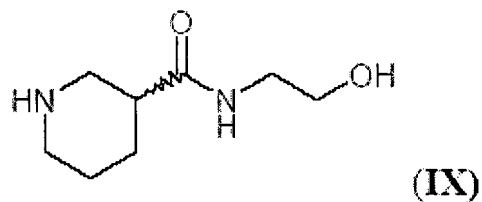
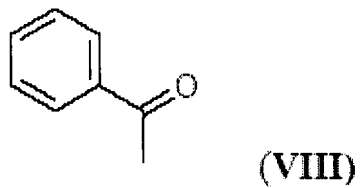
Los compuestos de fórmula (V) pueden sintetizarse por medio de la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un cianato de metal alcalino, preferentemente cianato de potasio.



Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse por medio de la reacción de Gewald en donde un compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar bajo condiciones básicas y en un solvente adecuado como por ejemplo etanol, con azufre en polvo. Preferentemente la base es diisopropiletilamina (base de Hünig) y el solvente puede ser un alcohol, preferentemente etanol, y la reacción se lleva a cabo entre 25 y 65 °C.

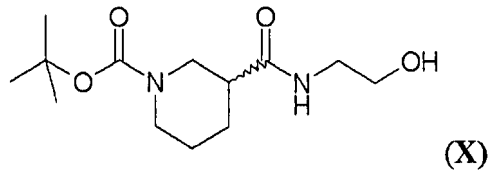


Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse por medio de la reacción de condensación de Knoevenagel calentando el El compuesto de fórmula (VIII) con etilcianoacetato ($\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) en presencia de un ácido y acetato de amonio en un solvente adecuado como por ejemplo tolueno, opcionalmente con eliminación azeotrópica de agua. Preferentemente el ácido es ácido acético. Esto provee el alquilidencianoéster como un par de (E y Z) isómeros geométricos.

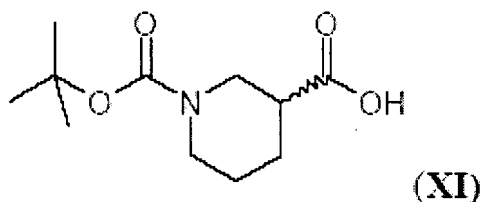


El compuesto de fórmula (IX) puede prepararse a partir del El compuesto de fórmula (X) por hidrólisis del grupo protector carbamato de t-butilo (BOC) con un

ácido fuerte en un solvente como por ejemplo diclorometano. Típicamente el ácido es ácido trifluoroacético.



El compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XI) y aminoetanol. Típicamente, esta reacción se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento como por ejemplo 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) usando métodos estándar conocidos por los especialistas en la materia como por ejemplo reacción en un solvente como por ejemplo tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida en un rango de temperaturas desde ambiente hasta temperatura de reflujo.



Composiciones farmacéuticas

Como se expuso en la presente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diversas condiciones. Por lo tanto, el segundo aspecto de la invención provee una composición o formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables

típicos incluyen a:

- diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;
- aglutinantes, por ejemplo silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona;
- desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- absorbentes, colorantes, y/o edulcorantes.

Las composiciones de la invención se pueden presentar en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de cada ingrediente activo por dosis. Una unidad tal se puede adaptar para proveer entre 5 y 100 mg/día del compuesto, preferentemente entre 5 y 15 mg/día, entre 10 y 30 mg/día, entre 25 y 50 mg/día, entre 40 y 80 mg/día o entre 60 y 100 mg/día. Para los compuestos de la invención, se proveen dosis en el rango de entre 100 y 1000 mg/día, preferentemente entre 100 y 400 mg/día, entre 300 y 600 mg/día o entre 500 y 1000 mg/día. Dichas dosis se pueden proveer en una dosis individual o como varias dosis discretas. La dosis final dependerá de la condición que se esté tratando, la ruta de administración y la edad, peso y condición del paciente y estará a la discreción del doctor.

Las composiciones de la invención se pueden adaptar para administración

mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo por ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en el arte de la farmacia, por ejemplo mediante asociación con el ingrediente activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis de la persona que lo recibe durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del parche mediante iontoforesis como se describe en forma general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.

Para aplicaciones en el ojo u otro tejido externo, por ejemplo la bosa y la piel, las formulaciones preferentemente se aplican como un ungüento o crema tópica. Cuando las mismas se formulan en un ungüento, el ingrediente activo se

puede emplear con una base de ungüento ya sea parafínica o bien miscible con agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración tópica al ojo incluyen gotas para ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial en un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración tópica en la boca incluyen a grageas, pastillas y lavados bucales.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración rectal se pueden presentar como supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración nasal en donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el rango entre 20 y 500 micrones que se administra de la manera en que se inhala tabaco, o sea mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal desde un recipiente que contiene el polvo que se mantiene en cercanía a la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para administración como atomizado nasal o como gotas nasales, incluyen a soluciones acuosas o en aceite del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración por inhalación incluyen a fine polvos o nieblas de partículas que se pueden generar por medio de diferentes tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración

vaginal se pueden presentar como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para administración parenteral incluyen a soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre de la persona que la va a recibir; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente el agregado del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extratemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Las formulaciones para dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se explicó previamente en la presente, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo.

Se deberá comprender que además de los ingredientes que se mencionaron previamente en forma particular, las formulaciones también pueden incluir otros agentes convencionales en el arte que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las que son adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los siguientes protocolos describen la preparación de:-

1. racemato que se hace usando "ruta convergente" (Ejemplos 1 a 6)
2. enantiómeros que se hacen usando "ruta convergente" (Ejemplos 1 a 5 y 7 a 12)
3. enantiómeros que se hacen usando "ruta lineal" (Ejemplos 1 a 5 y 13 a 16)

Síntesis y determinación de enantiómeros

El compuesto enantioméricamente puro deseado se obtuvo mediante la selección cuidadosa de reactivos y el uso apropiado de condiciones experimentales y la secuencia en particular con respecto a los pasos de formación del centro quiral y la reacción subsiguiente. Durante el curso de la síntesis se determinó que la "ruta lineal" era menos propensa a racemización ya que la unión de formación de la amida final se pudo llevar a cabo a una menor temperatura en oposición a la "ruta convergente" que proveyó mejores rendimientos pero con racemización detectable.

Para la "ruta lineal", se obtuvieron los enantiómeros puros del ácido nipecótico mediante resolución clásica de ácido nipecótico racémico barato comercialmente disponible usando ácido 1-(S)-canforsulfónico como agente de resolución, determinando el análisis de ee después de la formación de un derivado de BOC de una muestra.

La pureza enantiomérica se determinó mediante HPLC quiral.

Métodos analíticos

Se registraron espectros de resonancia magnética de protones (^1H NMR)

en un espectrómetro Varian 400MHz Mercury Plus. Todos los espectros se determinaron en dmsó-d₆ a menos que se especifique de otro modo y los desplazamientos químicos se informan en unidades (sigma) campo abajo del estándar interno de tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotónicas se informan en Hertz (Hz), los patrones de desdoblamiento se designan como sigue: segundos, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; br, pico ancho; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; bs, singulete ancho; dq, doblete de cuadrupletes.

Los espectros de IR se determinaron en un instrumento Perkin Elmer Spectrum One.

Los espectros de masa se determinaron en un instrumento Agilent 6310 con trampa iónica. Los análisis de HPLC (método (a)) se llevaron a cabo en un sistema Waters 2695 usando una columna ZORBAX SB C-18 (4,6 x 50 mm); La fase móvil fue: A: 0,05% de TFA (AQ,) B: 0,05% de TFA (MeCN); T%B: 0/20, 5/90, 8/90, 8,1/20; tasa de flujo 1,0 mL/min;

Columna quiral: Chiralpak IC (4,6 X 250 mm) de 5 µm, fase móvil: A: Hexano, B: EtOH (70:30); tasa de flujo 0,8 ml/min corrida en 40 minutos. Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento EX-Melt (Modelo: MPA120).

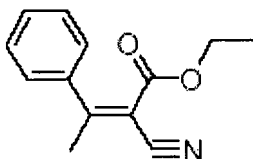
Como alternativa, el análisis de HPLC (método (b)) se llevó a cabo con: sistema de manipulación de fluidos Waters 616, detector con arreglo de fotodiodos Waters 996. Columna quiral: Daicel Chiralpak AD-H (Chiral technologies) informando la pureza quiral a 244 nm; fase móvil 80% de Hexanos: 20% de EtOH; tasa de flujo 0,8 ml/min; temperatura 40°C.

Los espectros de masa se determinaron en un instrumento Agilent 1100 series (Modelo: G1946C).

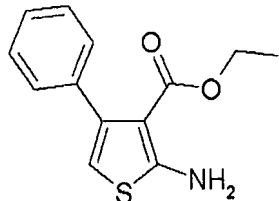
Usando la información que se detalla en la presente se pueden sintetizar los siguientes compuestos, los que se dan solamente a modo de ejemplo. El perfil farmacológico de los compuestos de la presente invención se puede evaluar fácilmente por parte de las personas con experiencia en el arte usando experimentación de rutina, tales como los procedimientos y técnicas que se ilustran en la presente y que se describen en detalle en Ford y *col.*, 2002.

Ejemplo 1

etiléster de ácido (Z)-2-ciano-3-fenil-but-2-enoico (VII)

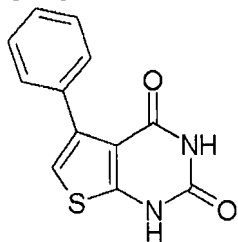


Una mezcla agitada de acetofenona (VIII) (180g, 1,5mol), cianoacetato de etilo (170g, 1,3mol), acetato de amonio (23,1g), ácido acético (72g) y tolueno (300ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas retirando el agua de la reacción por destilación azeotrópica. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó tolueno (100ml), luego la mezcla se lavó con agua (3 x 100ml). Los lavados acuosos combinados se agitaron con tolueno (50ml), luego las soluciones en tolueno combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite restante se destiló bajo presión reducida para dar etiléster de ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enoico como un aceite (309g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 2**etiléster de ácido 2-amino-4-fenil-tiofen-3-carboxílico (VI)**

Se agregó etiléster de ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enoico (513,25g, 2,3mol) a temperatura ambiente una suspensión enérgicamente agitada de azufre en polvo (76g, 2,3mol) en etanol (500ml). Se agregó dietilamina (200ml) en porciones durante 20 minutos, aumentando la temperatura de la reacción hasta 62°C. La mezcla se dejó enfriar a 36°C, luego se calentó a 50°C y la agitación a esa temperatura se continuó durante 1hr. Después de este tiempo, se discontinuó la agitación, la solución caliente se retiró por decantación desde azufre sin reaccionar, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente.

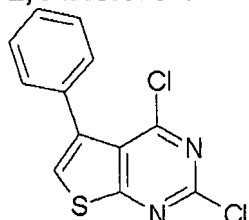
El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol frío y se secó al vacío para dar etiléster de ácido 2-amino-4-feniltiofen-3-carboxílico como un sólido anaranjado (195g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 3**5-Fenil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (V)**

Se agregaron etiléster de ácido 2-amino-4-fenil-tiofen-3-carboxílico (2,0g, 8,1mmol), y cianato de potasio (Aldrich, 2,0g, 24,3mmol) a ácido acético glacial (VWR, 20ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se diluyó con agua (50ml) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó para dar una almohadilla húmeda. El sólido se suspendió en agua (100ml) y se alcalinizó hasta pH 12-14 a través de la adición de hidróxido de sodio concentrado. La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 2h con agitación, luego se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a través de la adición de ácido acético glacial. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para dar 5-fenil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona como un sólido blanco. Rendimiento = (1,1g, 56%).

Ejemplo 4

2,4-Dicloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (IV)

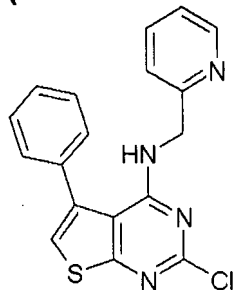


Una mezcla agitada de 5-Fenil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (1,07g, 4,39mmol) y dicloruro fenilfosfónico (Aldrich, 10ml, exceso) se calentó a 150°C durante 7h y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18hs. La solución oscura resultante se volcó sobre hielo-agua y se extrajo con DCM (3 x 150ml). Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de carbonato ácido de sodio (150ml) y se secó (MgSO₄). El solvente se eliminó al vacío y el residuo oleoso se trituroó con éter de petróleo a 40-60°C para dar 2,4-dicloro-5-

fenil-tieno[2,3-d]pirimidina como un sólido amarillo pálido. Rendimiento = (0,82g, 66%).

Ejemplo 5

(2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina (III)

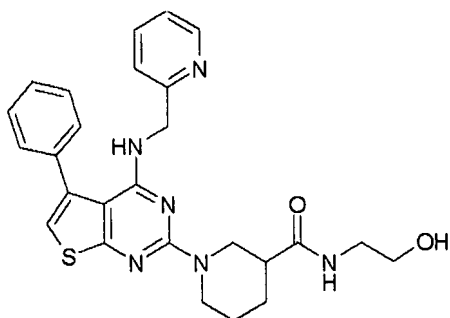


Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (1,77g, 6,3mmol), 2-aminometilpiridina (Aldrich, 782μl, 7,6mmol), y trietilamina (VWR, 1,06ml, 7,63 mmol) se sometió a reflujo en etanol (30ml) durante 3 hs. Al enfriarse, la reacción se volcó sobre agua (300ml) y se agitó durante 1 hr. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 30ml) y se secó bajo vacío a 40°C para dar (2-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina como un sólido color amarillo pálido. Rendimiento = (1,55g, 70%).

Racemato – ruta convergente

Ejemplo 6

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3carboxílico (Ia) (racémica)

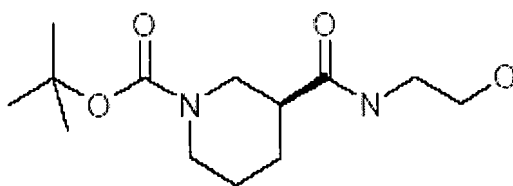


Se disolvieron (2-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetilamina (44mg, 0,124mmol), piperidin-3-carboxílico (2-hidroxietil)amida de ácido (Fluorochem, 32mg, 0,188mmol, 1,5eq) y N,N-diisopropiletilamina (Aldrich, 0,188mmol) en N-metilpirrolidinona (1,5ml) en un tubo de microondas Biotage y se calentó a 200°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Al enfriarse, los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se trituró con DCM (2x10ml) y los extractos combinados se concentraron y se purificó mediante TLC prep (eluyente MeOH al 10%/DCM) para dar el producto como un aceite amarillo, que solidificó lentamente al dejarse en reposo para dar un sólido ceroso. El sólido ceroso puede convertirse a un polvo fluido agitándose en éter dietílico durante 1-2h (0,5g en 10ml). Rendimiento=18,3mg (30%)

Enantiómeros – ruta convergente

Ejemplo 7

(S)-3-(2-Hidroxi-etilcarbamoyl)-piperidin-1-carboxílico tert-butiléster de ácido



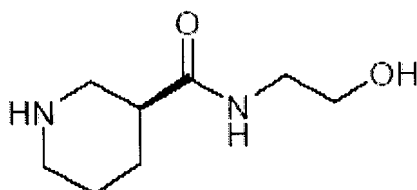
Se agitaron 1-tert-butiléster de ácido (S)-piperidin-1,3-dicarboxílico (500mg, 2,2mmol), HATU (833 mg, 2,2mmol) y di-isopropiletilamina (761 μ L, 4,4mmol) en DCM seco (10ml) en un baño de hielo durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó etanolamina (198 μ L, 3,28mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. La reacción se diluyó con DCM (40ml), se lavó con agua (50ml), se separó la fase en DCM y se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se colocó en una columna de sílice (Isolute 20g). Eluyentes: MeOH/DCM 0-5% 5CV, MeOH/DCM 5%-5% 10CV, MeOH/DCM 5-10% 5CV. El análisis por TLC se visualizó con KMnO₄. Esto dio el producto como un aceite traslúcido (327mg).

De manera similar se preparó:

Ejemplo 8

tert-butiléster de ácido (R)-3-(2-Hidroxi-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 9 (2-hidroxi-etil)-amida de ácido (S)-piperidin-3-carboxílico



El producto de la reacción previa se agitó en TFA/DCM 1:1 durante 2hs y luego

se concentró al vacío para dar un aceite. Éste se disolvió en MeOH (5ml) y se cargó en un cartucho SCX de 5g. El cartucho se lavó con MeOH (10ml), luego el producto se eluyó con NH₃/MeOH 2M (10ml). La fracción se concentró para dar

un sólido blanco. Rendimiento = 260mg.

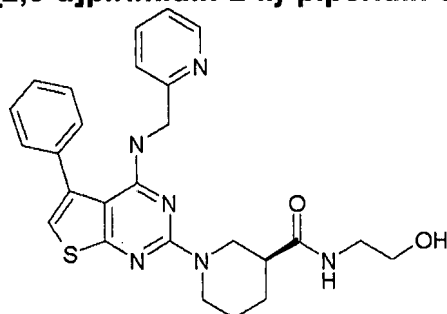
De manera similar se preparó:

Ejemplo 10

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (R)-piperidin-3-carboxílico

Ejemplo 11

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (S)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (Ib)



Se hizo reaccionar (2-hidroxi-etil)-amida de ácido (S)-piperidin-3-carboxílico con (2-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina como en el Ejemplo 6 para dar (2-hidroxi-etil)-amida de ácido (S)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico como una espuma amarilla (188mg).

De manera similar se preparó:

Ejemplo 12

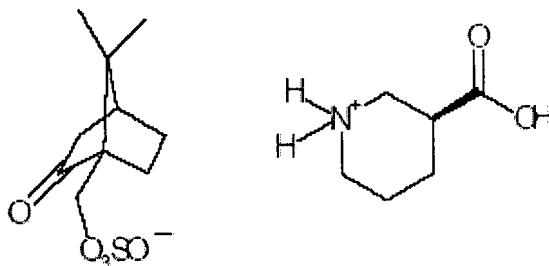
(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (R)-1-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (Ic)

Enantiómeros – ruta lineal

Ejemplo 13

sal (S)-canforsulfonato de ácido (S)-nipecótico

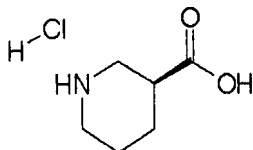
Resolución quiral de ácido (S) nipecótico a partir de la mezcla racémica comercial



A una solución de ácido (S)-canforsulfónico (18kg, 77mol) en acetona (127kg) a 55– 58 °C, se cargó una solución de ácido (R,S)-nipecótico (10kg, 77mol) en agua (20kg) rápidamente. La mezcla se mantuvo a 55–58 °C hasta haberse disuelto todos los sólidos. La solución se enfrió lentamente a 20–25 °C para precipitar la sal, luego se agitó durante la noche, y se aisló. Para aumentar adicionalmente la pureza diastereomérica, la sal resultante se recrystalizó desde acetona (16kg) y agua (4kg) a 55–58 °C. Nuevamente, la solución caliente se enfrió a 20–25 °C, se agitó durante la noche, y se aisló para dar la sal (S)-canforsulfonato de ácido (S)-nipecótico (14kg).

Ejemplo 14

clorhidrato de ácido (S)-piperidin-3-carboxílico

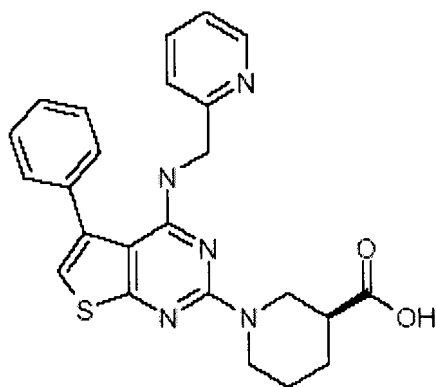


Se suspendió 1-tert-butiléster de ácido (S)-piperidin-1,3-dicarboxílico (20kg, 87,2mol) en ácido acético (189kg) y se enfrió a 15 °C. Se cargó un exceso de gas

cloruro de hidrógeno (9,6kg) y se agitó durante ~4 horas para completar la desprotección. La suspensión se aisló y la almohadilla de filtrado se enjuagó con ácido acético (2 x 31,5kg). La torta de filtrado luego se segó al vacío para obtener el producto (14,4kg).

Ejemplo 15

ácido (S)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico

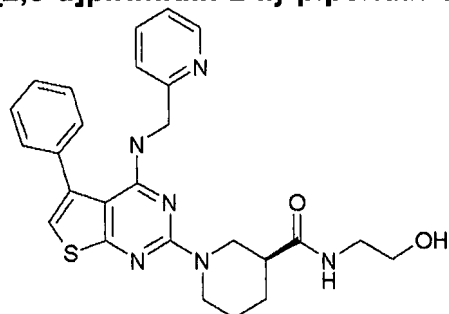


Se disolvieron (2-cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina (5,9kg, 16,7mol) y clorhidrato de ácido (S)-nipecótico (4,15kg, 25,1mol) en butirolnitrilo (13,9kg). Se agregó un exceso de diisopropiletilamina (8,6kg, 66,9mol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 a 48 horas hasta completarse la reacción. Después de haberse completado el acoplamiento (<2% de ácido nipecótico restante), la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó agua (29kg). El pH de la mezcla se ajustó a ~10 con hidróxido de sodio acuoso 25% (4,5L) y las capas se separaron. La fase acuosa con producto se extrajo dos veces con acetato de etilo (15,9L) y luego se agregó cloruro de metileno (23,5kg) a la capa acuosa y el pH se ajustó a ~2,5 con ácido clorhídrico concentrado (6,3kg).

Las capas se separaron y la capa acuosa volvió a extraerse con cloruro de metileno (2 x 15,7kg). Las fases en cloruro de metileno se combinaron y se lavó con agua (18kg) y luego se secó sobre sulfato de sodio (5,9kg) y la solución con producto se mantuvo para ser procesada en el paso siguiente (Ejemplo 16).

Ejemplo 16

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (S)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (Ib)



Se enfrió solución de ácido (S)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (7,4kg, 16,63mol) (del Ejemplo 15) a 0 °C y se agregaron diisopropilamina (4,51kg, 35mol) y etanolamina (2,03kg, 33,3mol). Manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C, se cargó bezotriazolilo tetrametiluronio-BF₄ (TBTU) (5,9kg, 18,3mol) en porciones y luego se agitó a ~5 °C hasta completarse el acoplamiento. La solución de la reacción luego se filtró para eliminar las sales de TBTU y se lavó con agua (22,2 L), y luego se lavó dos veces con solución acuosa amortiguadora ácido cítrico /hidróxido de sodio (pH ~5) (2,88kg, 15mol), y finalmente con una solución de salmuera (4L). Luego, la mezcla se cargó con butironitrilo (17,4L) y se redujo parcialmente el volumen para precipitar el producto diasteromérico. La suspensión se filtró para

eliminar el diastereoisómero y los filtrados se redujeron adicionalmente hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se cargó una mezcla de heptanos (30,4L) para precipitar el producto y la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se enjuagó con heptanos (10,1L), y se secó al vacío para obtener el producto (4,1kg).

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (R)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (Ic) pueden prepararse de acuerdo con una ruta análoga a los Ejemplos 13 a 16.

Ejemplo 17 Se muestran los datos analíticos para los compuestos representados por los ejemplos mencionados en la tabla a continuación.

Ej	Espectro RMN 1H (400MHz; dmso-d6)	RT HPLC (min)	Masa específica (M+1)	HPLC quiral (método (a))	PF (°C)	FT-IR λmax (cm-1)
2	0,91 (3H, t), 3,96 (2H,q), 6,15 (1H, s) 7,3 (5H, m)	4,8	248 (99,5%)			
3	6,67 (1H, s), 7,3 (3H, m), 7,47 (2H, m)	(uplc)	245 (98,9%)			
4	7,51 (5H, m), 7,99 (1H, s)	(uplc)	282 (92%			

5	4,64 (2H, s), 7,07 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,4 (1H, d), 7,55 (6H, m), 7,75 (1H, dt), 8,21 (1H, m)	(uplc 1,75)	353 (97,6%)			
6	1,3 (1H, m), 1,6 (2H, m), 1,8 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,8 (2H, m), 3,1 (2H, m), 3,4 (2H, m), 4,6 (5H, m), 6,3 (1H,m), 6,95 (1H,s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,5 (5H, m), 7,7 (1H, m), 7,9 (1H, m), 8,3 (1H, m)	2,67 (uplc 0,91)	489 (99,8%)		190-194	3338, 3298, 3098, 3009, 2931, 2847, 1642, 1556, 1517, 1504, 1484, 1438, 1386, 1321, 1300, 1255, 1220, 1203,

						1139, 1062
11 (S)	1,3 (1H, m), 1,6 (2H, m), 1,8 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,8 (2H, m), 3,2 (2H, m), 3,4 (2H, m), 4,6 (5H, m), 6,3 (1H, t), 6,95 (1H,s), 7,2 (1H, dd), 7,3 (1H, d), 7,5 (5H, m), 7,7 (1H, dd), 7,9 (1H, m), 8,3 (1H, m)	-	489,3	98,3% RT=18,4 min	61- 65	3426, 3357, 1649

12 (R)	1,3 (1H, m), 1,6 (2H, m), 1,8 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,8 (2H, m), 3,2 (2H, m), 3,4 (2H, m), 4,6 (5H, m), 6,3 (1H, t), 6,95 (1H,s), 7,2 (1H, dd), 7,3 (1H, d), 7,5 (5H, m), 7,7 (1H, dd), 7,9 (1H, m), 8,3 (1H, m)	-	489,3	97,6% RT= 14,87 MIN	71- 76	3425, 3352, 1649
-----------	---	---	-------	--------------------------------------	-----------	------------------------

Ejemplo 18

Método por electrofisiología para Kv1.5

Se midió la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir al canal de potasio Kv1.5 en un experimento de electrofisiología, usando células recombinantes que expresan el canal de interés en u experimento de *patch-clamp* de célula entera.

La solución de baño externo contuvo (en mM): NaCl 150, KCl 10, MgCl₂ 3, CaCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4. Las pipetas para el *patch* se rellenaron con una solución de electrodo de composición (en mM): KCl 160, MgCl₂ 0,5, HEPES 10, EGTA 1, pH 7,2 con KOH.

Los compuestos se disolvieron en DMSO (100 %) y se llevaron a la concentración deseada con solución de baño externo recién preparada (concentración final de DMSO = 0,1%). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Para los estudios de *patch-clamp* de células enteras, las células (CHO

establemente transfectadas con hKv1.5) se sembraron en cubreobjetos de vidrio antes de hacer los registros. Se sembraron las células en placas estériles de Petri de 30 mm a una densidad como para permitir seleccionar células aisladas para los experimentos de *patch-clamp*. Se almacenaron las placas en un incubador humidificado gaseado (5 % CO₂) a 37°C hasta su uso.

Los registros por *patch-clamp* de célula entera de las corrientes de membrana se hicieron después de la formación de sello gigaohm entre el electrodo de *patch* y la célula usando amplificadores HEKA EPC-9/10 controlados con Pulse Software (Ver8.5x/8.6x, HEKA, Alemania). Se colocaron los cubreobjetos sellados con células en una cámara de registro montada sobre la platina de un microscopio invertido. Durante el experimento, la célula de interés se superperfundió con solución de baño que se administró a través de una cánula colocada muy próxima a la célula para permitir el control del ambiente de la solución externa. Solo se usaron las células con una corriente >500 pA para los experimentos. Durante los experimentos, la resistencia en serie total no excedió los 10 MΩ y se compensó mediante un mínimo de 70%. La sustracción de las pérdidas se llevó a cabo en línea usando un protocolo P/n en Pulso.

Los protocolos de electrofisiología por pasos de voltaje y el análisis de los datos se llevaron a cabo como sigue. Se tomaron muestras de datos a 5 kHz, y se filtraron con un ancho de banda de -3 dB de 2,5 kHz. Se mantuvieron las células a un voltaje de -80 mV. Las corrientes se produjeron mediante un paso de voltaje de despolarización a 0 mV (900 ms) antes de repolarizar primero a -40 mV (100 ms) antes de retornar a -80 mV. La forma de onda de comando se aplicó en forma

repetitiva cada 5 segundos a lo largo del experimento. Se analizaron las corrientes promedio entre el 75 y el 95% del paso de despolarización a 0 mV usando el programa Pulsefit (v8.x, HEKA, Alemania). Se aplicó el protocolo de voltaje para conseguir una línea de base de corriente estable en el baño antes de superperfundir la sustancia de prueba a través de la cánula; el intercambio de fluidos tomó aproximadamente 15 segundos. Se dejó equilibrar la sustancia de prueba, tiempo durante el cual se aplicó repetidamente el protocolo de voltaje y se registró. El porcentaje de inhibición de la corriente en presencia de sustancia de prueba se calculó en relación al valor de predroga de control.

	Compuesto	Kv1.5 IC50 (nM)
Racemato	(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (S)-1-{5-Fenil-4- [(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}- piperidin-3-carboxílico	9
(S) enantiómero (lb)	(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (R)-1-{5-Fenil-4- [(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}- piperidin-3-carboxílico	27
(R) enantiómero (lc)	(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-{5-Fenil-4-[(piridin-2- ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3- carboxílico	5

Ejemplo 19

Cribado de selectividad

Se cribaron un compuesto de la invención y un compuesto comparativo en los siguientes ensayos:

1. Nav1.5; cribado en el Sophion QPatch usando corrientes de células CHO expresando hNav1.5, transfectadas de forma estable con ADNc de hNav1.5 heterólogo.
2. Kv4.3; cribado mediante *patch-clamp* manual de célula entera usando corrientes de células CHO que expresan hKv4.3, transfectadas de forma estable con ADNc de Kv4.3 heterólogo.
3. hERG; se cribó mediante *patch-clamp* manual de célula entera usando corrientes de células HEK293 que expresan hERG, transfectadas de forma estable con ADNc heterólogo de hERG.
4. Kir3.1/3.4; se cribó mediante *patch-clamp* manual de célula entera usando corrientes de células HEK293 que expresan rKir3.1/3.4, transfectadas de forma estable con ADNc heterólogo de rKir3.1 y rKir3.4.
5. KCNQ1; se cribó mediante *patch-clamp* manual de célula entera usando corrientes de células CHO que expresan hKCNQ1/hmink, transfectadas de forma estable con ADNc heterólogo de hKCNQ1/hmink.
6. Kir2.1; se cribó mediante *patch-clamp* manual de célula entera usando corrientes de células HEK293 que expresan hKir2.1, transfectadas de forma estable con ADNc heterólogo de hKir2.1.
7. Cav1.2; se cribó usando corrientes de células GH3 o células HEK293 que expresan hCav1.2, transfectadas de forma estable con ADNc

heterólogo de hCav1.2.

Abajo se muestran las proporciones de selectividad por Kv1.5 en comparación con los canales iónicos previos:

Canal iónico	Compuesto de la invención	Compuesto comparativo
Nav1.5	>350x	~120x
Kv4.3	~500x	17x
hERG	~275x	54x
Kir3.1/3.4	~265x	~42x
KCNQ1	~1200x	~300x
Kir2.1	>400x	>1245x
Cav1.2	>1200x	>1245x

Ejemplo 20

Inhibición de la corriente IKur en miocitos atriales humanos disociados

Aislamiento de miocitos atriales humanos

Se obtuvieron especímenes de apéndice atrial humano (ya sea derecho o bien izquierdo) a partir de pacientes que sufrían de un rango de procedimientos quirúrgicos cardiacos. Se obtuvo tejido a partir de pacientes que dieron consentimiento en el Papworth Hospital NHS Trust, Cambs. R.U. después de la aprobación por parte del Local Research Ethical Approval Committee. Se llevó a cabo el aislamiento mecanoenzimático de los miocitos usando un protocolo modificado como se describe en Wang y col. (1993) y Dobrev y col. (2005). Se resuspendieron los miocitos aislado en una solución modificada de 'Krafte-brühe'

(KB) hasta su uso.

Sistema de registro

Se colocaron los miocitos en una cámara de registro de volumen pequeño con una base de cubreobjetos de vidrio, montado sobre la platina de un microscopio invertido. Durante el experimento, la célula de interés se superperfundió en forma constante con solución de baño que se administró a través de una cánula colocada muy cerca de la célula para permitir el control del ambiente de solución extracelular.

Los registros de *patch-clamp* de célula entera de las corrientes de membrana se hicieron usando un amplificador HEKA EPC-9/10 después de la formación de sellos Gigaohm entre el electrodo del *patch* y el miocito. Las pipetas de vidrio para *patch* estaban hechas de vidrio de borosilicato. Solamente se seleccionaron miocitos estriados con forma de bastón para su uso. Se compensaron la capacitancia y la resistencia en serie usando el programa Pulse. Los comandos de *clamp* de voltaje se generaron usando el programa Pulse y se registraron los datos en el disco duro de una PC. No se llevó a cabo la sustracción por pérdidas y se rechazaron las células con pérdidas significativas. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Para minimizar la contaminación a partir de otras corrientes iónicas, las soluciones experimentales contuvieron cloruro de tetraetilamonio (IK) 10 mM, atropina 100 nM (IK, ACh), CdCl₂ 200 µM (ICa,L; y ICl,Ca), BaCl₂ 0,5 mM (IK1 y IKACH). Los bloqueantes se usaron a una concentración que no se espera que afecten a IK_{ur}. Se suprimió la corriente de sodio (INa) usando un baño a base de cloruro de colina. El paso de

despolarización de voltaje se aplicó cada 10 segundos para producir una corriente de potasio saliente compuesta de un componente transitorio y uno sostenido. Se definió la corriente sostenida sensible a 4-AP 300 μ M como la corriente rectificadora retrasada ultrarápida, I_{Kur}.

Corriente iónica	Compuesto de la invención	Compuesto comparativo
hI _{Kur}	11 nM	154 nM

Abreviaturas

HGNC	Comité de nomenclatura de genes HUGO
K _{v(ur)}	Rectificador ultrarápido retrasado cardíaco
CHO	Células de ovario de hámster chino
IP3	Inositol trifosfato
CRAC	Corriente de Ca ⁺² activada por liberación de Ca ⁺²
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMSO	Dimetil sulfóxido
FCS	Suero fetal bovino

EBSS	Solución salina balanceada de Earls
WCPC	<i>Patch-Clamp</i> de célula entera
HEK293	Células de riñón de embrión humano 293

REFERENCIAS

Herbert, "General principles of the structure of ion channels", Am. J. Med, 104, 87-98, 1998.

Armstrong & Hille, "Voltage-gated ion channels and electrical excitability", Neuron, 20, 371-380, 1998.

Gutman GA, Chandy KG, Adelman JP, Aiyar J, Bayliss DA, Clapham DE, Covarrubias M, Desir GV, Furuichi K, Ganetzky B, Garcia ML, Grissmer S, Jan LY, Karschin A, Kim D, Kuperschmidt S, Kurachi Y, Lazdunski M, Lesage F, Lester HA, McKinnon D, Nichols CG, O'Kelly I, Robbins J, Robertson GA, Rudy B, Sanguinetti M, Seino S, Stuehmer W, Tamkun MM, Vandenberg CA, Wei A, Wulff H, Wymore RS International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. Pharmacol Rev. 2003 Dec;55(4):583-6.

Shieh y col. "Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities", Pharmacol Rev, 52(4), 557-594, 2000.

Ford y col. "Potassium Channels: Gene Family, Therapeutic Relevance, High-Throughput Screening Technologies and Drug Discovery", Prog Drug Res, 58, 133-168, 2002.

Marban "Cardiac channelopathies", Nature, 415, 213-218, 2002.
Brendel and Peukert 'Blockers of the Kv1.5 Channel for the Treatment of Atrial

Arrhythmias', Expert Opinion in Therapeutic Patents, 12 (11), 1589-1598 (2002).

Wang y col., "Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents", Circ Res, 73, 1061-1076, 1993.

34 Fedida y col., "Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K⁺ channel current", Circ Res , 73, 210-216, 1993.

Feng y col., "Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in cultured adult human atrial myocytes", Circ Res, 80, 572-579, 1997.

Amos y col., "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes", J Physiol , 491, 31-50, 1996.

Li y col., "Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes", Circ Res, 78, 689-696, 1996.

Nattel, 'Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management?' Cardiovascular Research, Volume 54, Issue 2, 347-360, 2002.

Courtemanche y col., "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model", Cardiovasc Res, 42(2), 477-489, 1999.

Nattel y col., "Cardiac ultrarapid delayed rectifiers: a novel potassium current family of functional similarity and molecular diversity", Cell Physiol Biochem, 9(4-5), 217-226, 1999.

Knobloch K, Brendel J, Peukert S, Rosenstein B, Busch AE, Wirth KJ.

Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the novel I(Kur) channel blockers, S9947 and S20951, on left vs. right pig atrium in vivo in comparison with the I(Kr) blockers dofetilide, azimilide, d,l-sotalol and ibutilide. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2002 Nov;366(5):482-7.

Wirth KJ, Paehler T, Rosenstein B, Knobloch K, Maier T, Frenzel J, Brendel J, Busch AE, Bleich M. Atrial effects of the novel K(+)-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res.* Nov 1;60(2):298-306, 2003.

Colatsky y col., "Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias", *Circulation*, 82(6), 2235-2242, 1990.

Feng y col., "Effects of class III antiarrhythmic drugs on transient outward and ultra-rapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes", *J Pharmacol Exp Ther*, 281(1), 384-392, 1997.

Wang y col., "Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes", *J Pharmacol*, 272(1), 184-196, 1995.

Malayev y col., "Mechanism of clofilium block of the human Kv1.5 delayed rectifier potassium channel", *Mol Pharmacol*, 147(1), 198-205, 1995.

Godreau y col., "Mechanisms of action of antiarrhythmic agent bertosamil on hKv1.5 channels and outward potassium current in human atrial myocytes", *J Pharmacol Exp Ther* 300(2), 612-620, 2002.

Matsuda y col., "Inhibition by a novel anti-arrhythmic agent, NIP-142, of cloned human cardiac K⁺channel Kv1.5 current", *Life Sci*, 68, 2017-2024, 2001.

Bachmann y col., "Characterization of a novel Kv1.5 channel blocker in *Xenopus* oocytes, CHO cells, human and rat cardiomyocytes", *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 364(5), 472-478, 2001.

Peukert S, Brendel J, Pirard B, Bruggemann A, Below P, Kleemann HW, Hemmerle H, Schmidt W. Identification, synthesis, and activity of novel blockers of the voltage-gated potassium channel Kv1.5. *J Med Chem*. Feb 13;46(4):486-98, 2003.

Xu & Xu, "The expression of arrhythmic related genes on *Xenopus* oocytes for evaluation of class III antiarrhythmic drugs from ocean active material", *Yi Chuan Xue Bao*, 27(3), 195-201, 2000.

Katada y col, 'Cytotoxic effects of NSL-1406, a new thienopyrimidine derivative, on leukocytes and osteoclasts.' *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 797-802, 1999.

Stewart y col, 'Discovery of inhibitors of cell adhesion molecule expression in human endothelial cells. 1. Selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin expression', *J. Med. Chem.*, 44, 988-1002, 2001.

Hozien y col, 'Synthesis and application of some new thienopyrimidine derivatives as antimicrobial agents', *Synthetic Communications*, 26(20), 3733-3755, 1996.

Ismail y col., 'Synthesis and antimicrobial activity of some tetramethylenethienopyrimidine derivatives', *Farmaco*, 50(9), 611-616, 1995.

Konno y col., 'Synthesis of thienopyrimidine derivatives and their antifungal activities', *Yakugaku Zasshi*, 109(7), 464-473, 1989.

Ram y col., 'Thienopyrimidines as potential chemotherapeutic agents II', J. Het. Chem., 18(7), 1277-1280, 1981.

Ram y col., 'Thienopyrimidines as potential chemotherapeutic agents ', Archiv der Pharmazie, 312(1), 19-25, 1979.

Shehata y col., 'Synthesis, antitumour and anti-HIV-1 testing of certain thienopyrimidine, thienoimidazopyrimidine and thienothiazine derivatives' Med. Chem. Res., 6(3), 148- 163, 1996.

Moneer y col., 'Reaction of amino and 4-hydrazino-5,6-tetramethylenethienopyrimidine derivatives with azlactones', Egyptian Journal of Pharm. Sci., 34 (4-6), 599-609, 1994.

Jordis y col., '7,9-Dideaza-9-thiaadenines (4-aminothieno[2,3-d]pyrimidines) as potential anticytokinins' Vestnik Slovenskega Kemijskega Drustva , 33(3), 217-38, 1986.

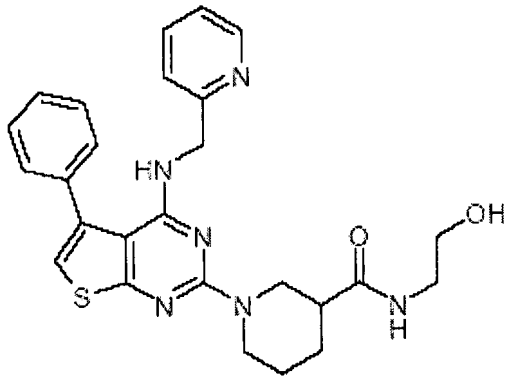
Noravyan y col., 'Synthesis and anticonvulsive activity of 4-alkyl (or aryl)amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-8H-pyrano (or thiopyrano)[3,4-b]thieno[5,4-d]pyrimidines' Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal , 11(9), 38-42, 1977.

Hosni y col., 'Thienopyrimidines II: synthesis of newer thieno[2,3-d]pyrimidines and their quaternized derivatives with molluscicidal activity' Acta Poloniae Pharmaceutica, 56(1) 49-56, 1999. Munchof y col., 'Design and SAR of thienopyrimidine and thienopyridine inhibitors of VEGFR-2 kinase activity'. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(1), 21-24, 2004.

Dobrev y col ., 'The G protein-gated potassium current IK_{ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation.' Circulation, 112(24):3697-706, 2005.

REIVINDICACIONES

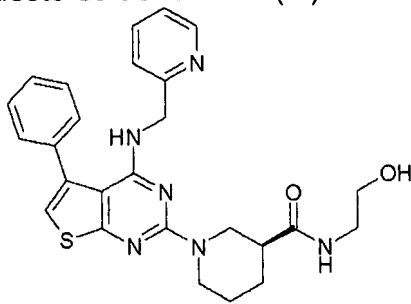
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (Ia)



(Ia)

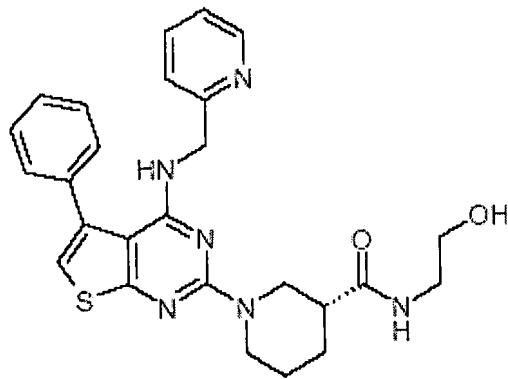
o un éster o sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es de fórmula (Ib)



(Ib).

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es de fórmula (Ic)



(Ic).

4. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (Ia) comprende una mezcla de los compuestos de fórmulas (Ib) y (Ic).

5. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (Ia) comprende una mezcla racémica de los compuestos de fórmulas (Ib) y (Ic).

6. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (Ia) comprende un exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ib).

7. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (Ia) comprende un exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (Ic).

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 CARACTERIZADO PORQUE es para usar en terapia.

10. Un método de inhibición de canales de potasio, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. El método de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE el método es para tratar o prevenir arritmia.

12. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 CARACTERIZADO PORQUE es para usar en la inhibición de canales de potasio.

13. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto o composición es para usar en el tratamiento o prevención de arritmia.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 CARACTERIZADO PORQUE es para la fabricación de un medicamento para usar en la inhibición de canales de potasio.

15. El uso de la reivindicación 14 CARACTERIZADO PORQUE el medicamento es para usar en el tratamiento o prevención de arritmia.

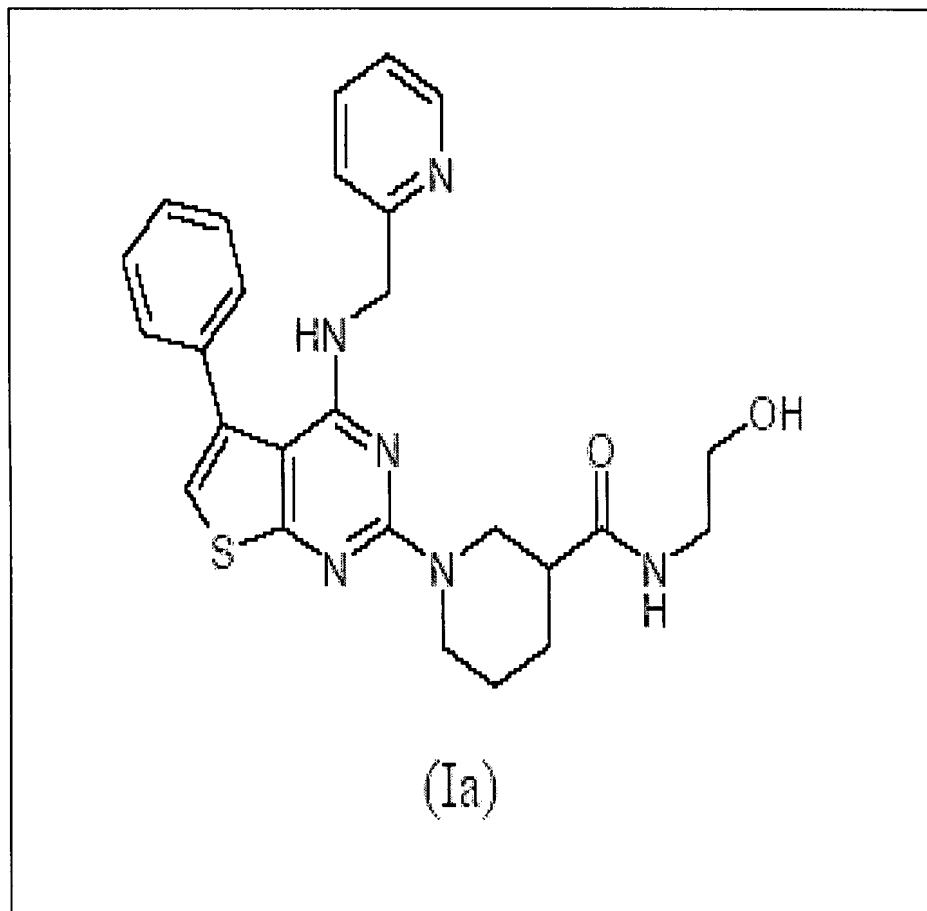
COMPUESTOS**RESUMEN**

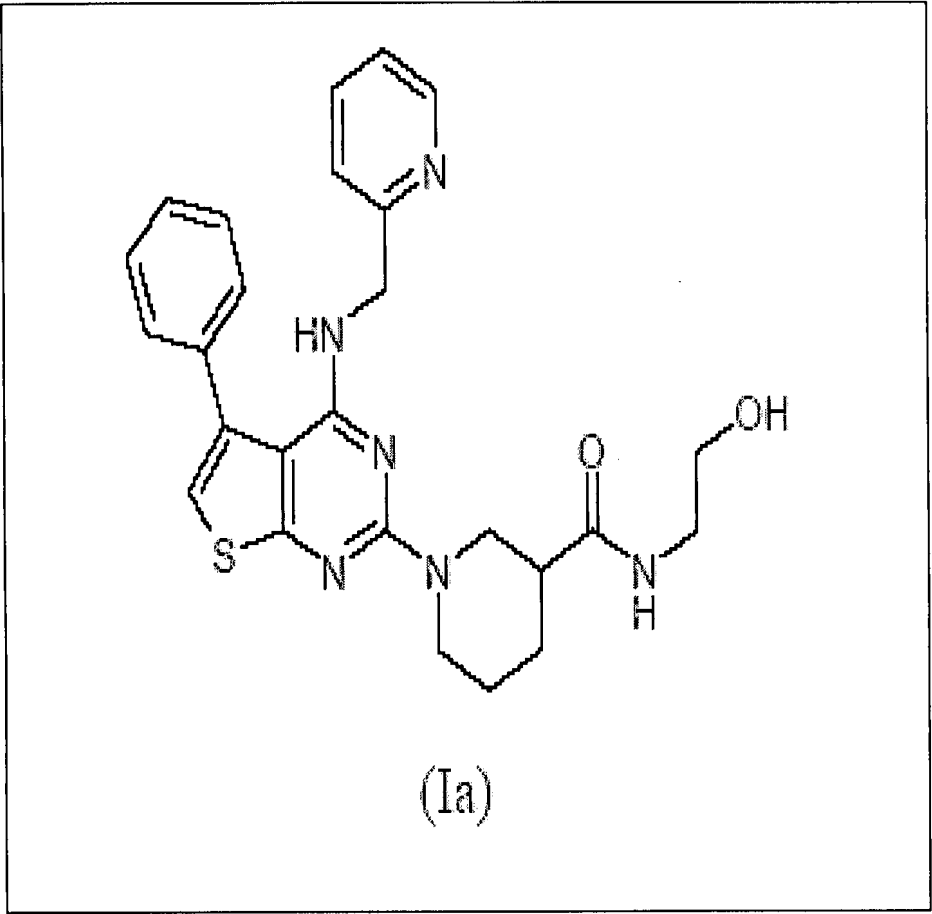
Compuestos de tienopiridimidina que son inhibidores de canal de potasio.
Composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y su uso en el
tratamiento de arritmia.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (31) No. Prioridad 1105659.5 32) Fecha Abril 1 de 2011 (33) País Reino Unido (GB) (51) Clasificación (71) Solicitante(s) XENTION LIMITED (72) Inventor(es) JOHN, Derek Edward y FORD, John (74) Apoderado (s) NATALIA CABRERA MARTINEZ (54) Título: DERIVADOS DE TIENO [2, 3-D] PIRIMIDINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARRITMIA.	
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT (85) Fecha límite inicio fase Nacional: Noviembre 1 de 2013 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT: Fecha de presentación de la solicitud: Marzo 29 de 2012 No. De Presentación: PCT/GB2012/050710 (87) Publicación Internacional: Fecha: Octubre 4 de 2012 No. Publicación: WO 2012/131379 A1	
Resumen reivindicación (es): Compuestos de tienopiridimidina que son inhibidores de canal de potasio. Composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y su uso en el tratamiento de arritmia.	

ARTES FINALES

12 cms X 12 cms





PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/GB2012/050710
0-2	International Filing Date	29 March 2012 (29.03.2012)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	RO/GB
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.5.000.225 MT/FOP 20020701/0.20.5.20
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	UK Intellectual Property Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	P056739WO
I	Title of Invention	Compounds
II	Applicant	
II-1	This person is	Applicant only
II-2	Applicant for	All designated States except US
II-4	Name	Xention Limited
II-5	Address	Iconix Park London Road Pampisford Cambridge CB22 3EG United Kingdom
II-6	State of nationality	GB
II-7	State of residence	GB
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	Applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	JOHN, Derek Edward ✓
III-1-5	Address	Xention Limited Iconix Park London Road Pampisford Cambridge CB22 3EG United Kingdom /
III-1-6	State of nationality	IE
III-1-7	State of residence	GB

59
~~60~~

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	Applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	FORD, John
III-2-5	Address	Xention Limited Iconix Park London Road Pampisford Cambridge CB22 3EG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	Agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	HOWARD, Paul Nicholas
IV-1-2	Address	Carpmaels & Ransford One Southampton Row London WC1B 5HA United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	00442072428692
IV-1-4	Facsimile No.	00442074054166
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HOWICK, Nicholas Keith; HALLYBONE, Huw George; JACKSON, Richard Eric; HOWARD, Paul Nicholas; JAMES, Anthony Christopher W.P.; COCKERTON, Bruce Roger; MARSHALL, Cameron John; GOODFELLOW, Hugh Robin; TUNSTALL, Christopher Stephen; KIRSCH, Susan Edith; SMALL, Gary James; WARNER, James Alexander; BULLETT, Rachel Margaret; BRUNNER, John Michael Owen; CHAPMAN, Desmond Mark
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

6D

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 April 2011 (01.04.2011)	
VI-1-2	Number	1105659.5	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	Incorporation by reference :		
	where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	Number of sheets	Electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	37	✓
IX-3	Claims	3	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	45	

61
62

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

	Accompanying Items	Paper document(s) attached	Electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-21	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/HOWARD, Paul Nicholas/	
X-1-1	Name (LAST, First)	HOWARD, Paul Nicholas	
X-1-2	Name of signatory	HOWARD, Paul Nicholas	
X-1-3	Capacity (if such capacity is not obvious from reading the request)	(Representative)	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	29 March 2012 (29.03.2012)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

62
63

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 October 2012 (04.10.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/131379 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2012/050710

(22) International Filing Date:
29 March 2012 (29.03.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1105659.5 1 April 2011 (01.04.2011) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **XENTION LIMITED** [GB/GB]; Iconix Park, London Road, Pampisford, Cambridge CB22 3EG (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JOHN, Derek Edward** [IE/GB]; Xention Limited, Iconix Park, London Road, Pampisford, Cambridge CB22 3EG (GB). **FORD, John** [GB/GB]; Xention Limited, Iconix Park, London Road, Pampisford, Cambridge CB22 3EG (GB).

(74) Agents: **HOWARD, Paul Nicholas et al.**; Carpmaels & Ransford, One Southampton Row, London WC1B 5HA (GB).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2012/131379 A1

(54) Title: THIENO [2, 3 -D] PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE TO TREAT ARRHYTHMIA

(57) Abstract: The present invention relates to thienopyrimidine compounds which are potassium channel inhibitors. Pharmaceutical compositions comprising the compounds and their use in the treatment of arrhythmia are also described.

64
63

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P056739WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2012/050710	International filing date (day/month/year) 29/03/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/04/2011
Applicant XENTION LIMITED		

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 3 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. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ 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:

THIENO [2, 3 - D] PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE TO TREAT ARRHYTHMIA

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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

64
65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2012/050710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D495/04 A61K31/495 A61P9/00
ADD.

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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/111057 A1 (XENTION DISCOVERY LTD [GB]; FORD JOHN [GB]; PALMER NICHOLAS JOHN [GB];) 23 December 2004 (2004-12-23) page 44; example 206 -----	1-15

☐

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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2012

Date of mailing of the international search report

01/06/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bourghida, E

65
66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2012/050710

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004111057 A1	23-12-2004	AT 425982 T	15-04-2009
		AU 2004247470 A1	23-12-2004
		BR PI0411239 A	18-07-2006
		CA 2528848 A1	23-12-2004
		DK 1641803 T3	29-06-2009
		EP 1641803 A1	05-04-2006
		ES 2324536 T3	10-08-2009
		HK 1093064 A1	06-11-2009
		JP 2006527254 A	30-11-2006
		KR 20060057539 A	26-05-2006
		MX PA05013549 A	05-04-2006
		SI 1641803 T1	31-08-2009
		WO 2004111057 A1	23-12-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference P056739WO	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/GB2012/050710	International filing date (day/month/year) 29 March 2012 (29.03.2012)	Priority date (day/month/year) 01 April 2011 (01.04.2011)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant XENTION LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	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 Article 35(2) 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

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 01 October 2013 (01.10.2013)
	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne e-mail: pt04.pct@wipo.int

67
68

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2012/050710

International filing date (day/month/year)
29.03.2012

Priority date (day/month/year)
01.04.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D495/04 A61K31/495 A61P9/00

Applicant
XENTION LIMITED

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 and 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") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 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
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bourghida, E

Telephone No. +31 70 340-0



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
 - ☐ 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

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	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	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

Re Item V

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

1.1 Reference is made to the following document:

D1 WO 2004/111057 A1 (XENTION DISCOVERY LTD [GB]; FORD JOHN [GB]; PALMER NICHOLAS JOHN [GB];) 23 December 2004 (2004-12-23)

Methods of treatment:

2.1 Claims 10-11 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

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.

Novelty:

3.1 D1 discloses the compound 2-(1- {5-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-thieno [2,3-d]pyrimidin-2-yl}-piperidin-4-yl)-ethanol used to treat arrhythmia (D1: example 206 page 44).

3.2 The compound of formula (IA) differs from the example of D1 in that the piperidine ring is linked to an ethanol moiety by an amido group, whereas in D1 the corresponding piperidine ring is directly attached to the ethanol moiety.

3.3 Thus, the subject-matter of claims 1-15 is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive Step:

4.1 D1 is regarded as the closest prior art for the inventive step assessment of the compound of formula (Ia).

4.2 The compound of formula (IA) differs from the example of D1 in that the piperidine ring is linked to an ethanol moiety by an amido group, whereas in D1 the corresponding piperidine ring is directly attached to the ethanol moiety.

4.3 In absence of any technical effect due to the said difference and cited in the description, the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds to be used to treat arrhythmia.

4.4 The solution proposed by the present application is not regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT because the moiety 1- {5-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl}-piperidin-4-yl is already known in the prior art for its uses as medicament to treat arrhythmia, and the compound of formula (Ia) only consist of variations of substituents on the said moiety.

Such variations can only be regarded as inventive if they present unexpected effects or properties in relation to the compound disclosed in D1. However, no such effects or properties are indicated in the application.

4.5 Hence, an inventive step cannot be acknowledged for the subject-matter of claims 1-15.

Industrial Applicability:

5.1 Claims 1-15 relate to a subject-matter which is considered to have an industrial applicability, and therefore the subject-matter of said claims meets the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

6.1 Claim 1 encompasses a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (compound being a "ester"). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives, without proven general knowledge, to show which derivatives are suitable "esters" in the particular case of the current problem and thus could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants. Therefore, claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not well defined.

Furthermore, esters of the presently claimed compounds may well represent a completely separate invention from that disclosed in the present application and as such these esters are insufficiently disclosed according to Article 5 PCT, since the skilled person would not be able to produce all of these compounds without exercising an inventive step in accordance with Article 33(3) PCT.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HOWARD, Paul Nicholas
Carpmaels & Ransford
One Southampton Row
London WC1B 5HA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 23 April 2012 (23.04.2012)	
Applicant's or agent's file reference P056739WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2012/050710	International filing date (day/month/year) 29 March 2012 (29.03.2012)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 April 2011 (01.04.2011)
Applicant XENTION LIMITED et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 April 2011 (01.04.2011)	1105659.5	GB	13 April 2012 (13.04.2012)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit or obtain and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the receiving Office or the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
Facsimile No. +41 22 338 89 95	

74
75

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

HOWARD, Paul Nicholas
Carpmaels & Ransford
One Southampton Row
London WC1B 5HA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

01 November 2012 (01.11.2012)

Applicant's or agent's file reference

P056739WO

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/GB2012/050710

International filing date (day/month/year)

29 March 2012 (29.03.2012)

Priority date (day/month/year)

01 April 2011 (01.04.2011)

Applicant

XENTION LIMITED et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
04 October 2012 (04.10.2012)

None

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

LU, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **20 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

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

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

e-mail: pt04.pct@wipo.int

75
76



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

HOWARD, Paul Nicholas
Carpmaels & Ransford
One Southampton Row
London WC1B 5HA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

01 August 2013 (01.08.2013)

Applicant's or agent's file reference
P056739WO**IMPORTANT NOTICE**

International application No.

PCT/GB2012/050710

International filing date (day/month/year)

29 March 2012 (29.03.2012)

Priority date (day/month/year)

01 April 2011 (01.04.2011)

Applicant

XENTION LIMITED et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
04 October 2012 (04.10.2012)

AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

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

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt04.pct@wipo.int

7/6

PODER

POWER OF ATTORNEY

Los abajo firmantes _____ y _____ actuando en nombre y representación de, **Xention Limited** ("La Compañía"), nombramos por la presente a **CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ**, identificada con la cedula de ciudadanía No 51.722.517 y Tarjeta profesional No 57.111 y/o **NATALIA CABRERA MARTINEZ** identificada con cedula de ciudadanía No. 52.961.772 y tarjeta profesional No. 198.677, apoderadas verdaderas y legales de la Compañía en la Republica de Colombia con MANDATO ADMINISTRATIVO y JUDICIAL CON REPRESENTACION amplia y suficiente para comparecer ante las autoridades administrativas, judiciales, contencioso administrativo, y ante los tribunales de cualquier orden, llámese Corte Suprema de Justicia, Tribunal Contencioso Administrativo entre otros, para hacer efectivo un derecho o responder a todas las reclamaciones o demandas que se presenten por causa de solicitudes o registros de Propiedad Industrial; para intervenir y actuar en toda clase de diligencias administrativas o procesos judiciales, ya sea como actor, demandado o tercero con interés en el asunto; pagos determinados por la ley; recibir documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualquier otro requisito y tomar en fin todas las medidas necesarias que creyeran conducentes al resguardo de los intereses de la compañía, prestar confesión y declamación de parte; para reconocer firmas, para someter los asuntos a la decisión de árbitros nombrados o proponerlos; denunciar delitos y acusar criminalmente, para prorrogar competencia, desistir de juicios o asuntos administrativos, de recursos, incidentes, excepciones, recursos y de las recusaciones así como para denunciarlos; para celebrar transacciones y convenios administrativos y judiciales en relación al litigio, promover incidentes de reparación integral, aceptar la aplicación del principio de oportunidad, interponer cualquier tipo de recurso, incluyendo el de amparo, contencioso-administrativo, reposición, revocatoria, apelación, y casación, y, en general, cualquiera otros judiciales o administrativos: para representar a la Compañía ante cualquier autoridad administrativa o judicial, gestionando en la legítima defensa de los derechos de la Compañía, para sustituir el presente, mandato total o parcialmente, reservándose o no su ejercicio y para notificarse de cualquier asunto relacionado

We, NATALIA CABRERA MARTINEZ and CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ the undersigned, acting for and on behalf of **Xention Limited** ("The Company") do hereby make, constitute and appoint **CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ**, identified with citizenship card No 51.722.517 and with professional card No 57.111 and/or **NATALIA CABRERA MARTINEZ** identified with citizenship No. 52.961.772 and with professional card No. 198.677, the Company's true and lawful Attorneys in the Republic of Colombia, with ample ADMINISTRATIVE AND JUDICIAL POWER OF ATTORNEY WITH REPRESENTATION to obtain from the pertinent local offices and authorities to appear before the administrative and judicial authorities; the contentious administrative authorities, and before all and every court, including, The Supreme Court of Justice, The Contentious Administrative Tribunal, among others to enforce a right or to answer every claim caused by applications to or registrations of industrial property; to intervene and act in all and every kind of administrative proceedings or judicial actions, either as plaintiff, defendant, or third party having any interest therein; to make payments determined by law; to receive documents and securities giving the respective release; to fulfil any other requirement necessary or appropriate to be done, and to take all necessary steps for the Company's use and benefit; to render confession and deposition; identify signatures; to submit matters to the decisions arbiters, either appointed or proposed; to denounce crimes and accuse criminally; to extend jurisdiction; to abandon lawsuits or administrative matters, incidents, exceptions and recusations, and to waive the same; to enter into administrative and judicial transactions and agreements related to lawsuits, to promote incidents for integral indemnity; accept the application of the principle of opportunity; to file any kind of lawsuit, including action for relief, contentious administrative, replacement, repeal, appeal and abrogation, and generally other administrative or judicial actions, acting in self-defense of the Company's rights, to substitute this Power of Attorney, either totally or partially, reserving or not for themselves the right of exercises thereof and to be notified of any matter relating to this mandate.

Company hereby ratifies and confirms all that said attorneys shall do or cause to be done by

[Handwritten signature]

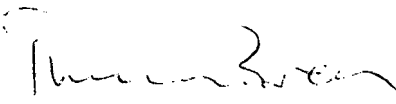
con el presente mandato.

virtue hereof.

Y por el presente declaramos desde ahora
valido y bueno todo cuanto dichas
apoderadas hicieren en beneficio de la
Compañía.

Given and signed this 15 day of October
2013.

Dado y firmado el ____ de ____ de
2013.

SIGN
NEXX 

X Therese BEARS
[Name]

ILLIAN BLAIR
[Name]

70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 103563
		Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 08:24:43

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596560156	11/10/2013	650.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-252150- -00000-0000
Fecha: 2013-10-24 08:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

8079

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 103564
		Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 08:24:43

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596560156	11/10/2013	650.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00
				<u>\$150.000.00</u>

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252150- -00000-0000
Fecha: 2013-10-24 08:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80





No. 13-252150- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 08:57:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐