

- 1) Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona entre:

2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida,

2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2,4-difluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(1-(hidroximetil)ciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

1-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)ciclopropancarboxilato de metilo,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-

ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-
isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-
(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
5-tert-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-
2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-
1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-
1,2,4-triazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-
metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-
fluoronicotinamida,
2-(4-fluoro-2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
2-(2-hidroxipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-
1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-
fluoropicolinamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-
1H-pirazol-3-carboxamida,
2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-
tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida,

4-bromo-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-etil-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxamida,

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(2-hidroxi-3-metilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(1-(hidroximetil)ciclobutancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-

tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
acetato de 4-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,
Cis-2-[[2-fluorociclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(3,3-difluorociclobutancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[(2,2-difluorociclopropancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-5-(metoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 1,
2-[[2-hidroxi-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, Enantiómero 2,
2-(2-hidroxibutanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico,

2-[(3-hidroxi-3-metil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)propanoil]amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-(3-hidroxi-butanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[1-(1-hidroxietil)ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[(2-ciclopropil-2-hidroxi-acetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida de ácido 5-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

etiléster de ácido 2-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-ciclopropancarboxílico,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoxiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

2-[(2-hidroxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[(3-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-

3-carboxamida,
2-[(3-ciclopropil-3-hidroxi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)amino]-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
2-[(3-hidroxi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-
3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-
3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1H-
pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-ciano-1H-pirazol-
3-carboxamida,
2-[[2-(hidroximetil)-3-metil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-
dihidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida,
2-[[[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
2-[[[(2R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroximetil)-1-
metil-pirazol-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,

2-[[2-(hidroximetil)ciclopropancarbolil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropancarbolil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[2-(hidroximetil)butanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

2-[[[(1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbolil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida,

2-[[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbolil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo,

fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioxin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,

2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,

2-[[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-

tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
2-[[[(2S)-3-ciclopropil-2-hidroxi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-
tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
2-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-
tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoxietoxi)-
1H-pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-
isopropoxietoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida,
fosfato diácido de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-
il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,
fosfato diácido de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-
il)carbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metilo,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1,3-
dihidroimidazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoximetil)-1H-
pirazol-3-carboxamida,
2-[(2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-pirrolidin-2-
carboxamida,
(2R)-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-oxo-
pirrolidin-2-carboxamida,
2-[[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
2-[[[2-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-
1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 1,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioxan-2-il]-
1H-pirazol-3-carboxamida, enantiómero 2,

2-[[2-(difluorometoxi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-
(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-
(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-cloro-1-
(difluorometil)pirazol-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3-(difluorometil)-1-
metil-pirazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-(difluorometil)-1-
metil-pirazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-
carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-
carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-
trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,

2-[[3-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
carboxamida,

2-[[2-(difluorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
carboxamida,

2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutancarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-

tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oxazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiazol-2-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)isoxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)oxazol-5-carboxamida,
N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-carboxamida,

6-butil-N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-oxo-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxamida,

5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloxetan-3-carbonil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-5-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-carboxamida,

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-

trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[[[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-
 4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[[[(2S)-2-hidroxiopropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
 carboxamida,
 2-[(4-hidroxitetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
 c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-3-metoksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-
 tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-hidroxi-3-metoksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-
 c]piran-3-carboxamida,
 N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-
 b]piridin-3-carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
 carboxamida,
 2-[(2-etoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
 2-[(2-metoxiacetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
 carboxamida,
 2-[[2-(2-metoxietoxi)acetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
 carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
 carboxamida,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonilamino)-4H-tieno[2,3-c]piran-3-
 carboxamida,
 2-[(2-metoksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-
 3-carboxamida,
 2-[[2-hidroxi-3-metoksi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-

c]piran-3-carboxamida, enantiómero 1,
2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida, enantiómero 2,
5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoil)amino]-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,
(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amida del
ácido 6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico, y
2-(1,4-dioxan-2-carboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida.

2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **16046617**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para:
“COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-CARBONILAMINO-5,5,7,7-TETRAMETIL-5,7-DIHIDRO-4H-TIENO[2,3-C]PIRAN-3-CARBOXAMIDA” (Nuevo Título)
Solicitante: **GALAPAGOS NV**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **8695** notificado el **14 de junio de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Indica el examinador que El título no es correcto porque la expresión “moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)” hace alusión al uso que se le puede dar a la invención solicitada

A fin de superar dicha objeción se ha modificado el título de la solicitud de la siguiente manera:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-CARBONILAMINO-5,5,7,7-TETRAMETIL-5,7-DIHIDRO-4H-TIENO[2,3-C]PIRAN-3-CARBOXAMIDA”

2. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones, en donde se la reivindicación 1 no incluyen los compuestos:

- 2-[[1-[1-hidroxietil]ciclopropancarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida
- 2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-

- c]piran-3
carboxamida,
- 2-[[2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida,

En otro aspecto se resalta que el examinador ha objetado la claridad de los términos Términos “sal farmacéuticamente aceptable” y “vehículo farmacéuticamente aceptable”

En relación a esta objeción se llama la atención al examinador respecto que la descripción cuenta con todo el soporte para incluir dichos términos. En el párrafo [0060] se especifica que una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dicho párrafo incluye cuales pueden ser dichas sales.

Del mismo modo, en el párrafo [0061] se especifica que un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el cual se administra un compuesto de la invención.

En vista de lo anterior, dichas expresiones contienen el soporte necesario en la descripción. Adicionalmente, una persona normalmente versada en la materia entendería claramente cuál es el alcance de dichos términos en vista de la divulgación de la memoria descriptiva de la presente solicitud y del conocimiento común del estado de la técnica.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta agosto 8 de 2013. Se ha citado el documento D1: WO 2012/154888A1

4. Nivel Inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio en vista del arte previo. En este sentido, se resaltan los siguientes aspectos:

El **D1** enseña compuestos útiles en el tratamiento de la disfunción en proteostasis, incluyendo la fibrosis quística (página 2, segundo párrafo).

Los compuestos del documento **D1** se caracterizan porque contienen un heteroarilo de 5 miembros fusionado a otro anillo (Z), en donde el anillo de 5 miembros está sustituido además por los grupos G y A. El documento **D1** divulga 122 compuestos como se representan en las páginas 21-29, Tabla 1a, en las páginas 29-30, Tabla 1b y en la página 30, Tabla 2. Estos compuestos del D1 han sido probados en el ensayo de flujo de yoduro y los resultados se muestran en la tabla 6 de la página 111, y 6 compuestos fueron probados en el ensayo de conductancia de cámara Ussing de la página 111 y figura 2.

En tal contexto, es importante estar al tanto de las siguientes diferencias estructurales entre los compuestos del **D1** y los compuestos reivindicados de la presente invención:

- En los compuestos del D1, el anillo de 5 miembros puede contener un oxígeno, un azufre, o un nitrógeno (X), - el anillo Z puede ser monocíclico o policíclico, y

aromático o no aromático, - el sustituyente G y A puede variar entre un rango de sustituyentes.

- En contraste, todos los compuestos de la presente invención, útiles en el tratamiento de la fibrosis quística, se basan en tetrahidropirano tetrametilado fusionado a un tiofenilo, y el tiofenilo debe tener un grupo amido no sustituido en posición 3, y un grupo amido reverso en posición 2. La única variable es R1.

Por lo tanto, llegar a los compuestos de la presente invención, partiendo de los compuestos relacionados del D1 (más particularmente de la Fórmula IIg como señala el examinador) – una persona versada en la materia necesitaría seleccionar de al menos 6 listas de sustituciones (R1, R2, D3, G1, X1 y A2).

Es importante destacar que el **D1** no contiene ninguna sugerencia ni motivaciones para esta selección, y una persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para trabajar en esta selección. Es decir, de los 123 compuestos del D1, ninguno tiene una sustitución tetrametilo. Además, de los mismos 123 compuestos ejemplificados en el D1, sólo 9 compuestos (52, 62, 63, 76, 84, 85, 86, 105 y 117) tienen un grupo G1 diferente de un anillo aromático, los cuales están en la tanda más débil del ensayo de flujo de yoduro en la tabla 6 de la página 111, y ninguno de ellos fue probado en el ensayo de cámara Ussing. En base a las enseñanzas del D1, una persona versada en la materia derivaría que G1 debe ser cíclico y estaría disuadida de reemplazar G1 con un grupo amido no sustituido. Una persona versada en la materia no elegiría el anillo tetrahidropirano tetrametilado como grupo Z.

Además, se hace notar que el examinador indicó que no pudo comparar los resultados de **D1**, y por este motivo compuestos comparativos han sido proporcionados y ensayados en la presente solicitud.

Por otra parte, el examinador indicó que “*otras líneas celulares podrían ser más apropiadas*” para el ensayo de influjo de haluro YFP. Esta es una afirmación que no presenta fundamento alguno, razón por la cual se requeriría evidencia de que el presente ensayo no es usable para la evaluación de los compuestos de la presente solicitud en el contexto de la presente invención.

Con respecto a los Compuestos Comparativos, se señala en primer lugar que el Compuesto D es el análogo estructural directo del compuesto 3 de la presente invención, mientras que el compuesto E es el análogo directo del compuesto 2 de la presente invención. A pesar de que la persona versada en la materia no consideraría al compuesto D a la luz del D1, ya que no solo el Compuesto D no se divulga en el D1, sino que además no hay sugerencias hacia el mismo en el D1 (Lo mismo también aplicaría al compuesto comparativo E), la única diferencia estructural entre estos compuestos es el patrón de sustitución tetrametilo.

Como se muestra en las Tablas V, VI, VIII y IX (que se resumen a continuación), la sustitución tetrametilo conlleva a un incremento de potencia significativo e inesperado de los compuestos 2, 3 en comparación con los Compuestos E y D, respectivamente.

Mutación	Comp. 2	Comp. E	Veces de incremento	Comp. 3	Comp. D	Veces de incremento
EC ₅₀ Del 508	10	478.7	47	4.4	156.4	35
EC ₅₀ 551d 500	500	2895	5	162.2	>10000	61

De otra parte, el examinador desestimó los compuestos A y B por no ser comparables. Contrario a la opinión del examinador, estos compuestos sí son comparables, ya que el compuesto A es un análogo cercano al compuesto 62 del **D1**, y el compuesto B es el

compuesto 86 del **D1**. Por lo tanto, ya que el **D1** ya ha sido establecido con el arte previo más cercano, debe leerse como un todo y no en parte.

Comparando el compuesto B (compuesto 86 de **D1**) con el Compuesto 1 de la presente invención, la selección del ciclo Z de la presente invención resulta en el mismo incremento en potencia inesperado. En particular, se llama la atención al hecho de que las diferencias entre el compuesto B (Comp. 86 del D1) y el compuesto 1 de la presente invención incluyen al ciclo Z (tetrametiltetrahidropiran vs ciclohexilo), y en R1 (2-fluorofenil vs 2-clorofenil). La diferencia entre el compuesto 3 y el Compuesto A, el cual es un análogo cercano al compuesto 62 del **D1** también recae en el ciclo Z (tetrametiltetrahidropiran vs. N-Metil piperidinilo).

Mutación	Comp. 1	Comp. B	Veces de incremento	Comp. 3	Comp. A	Veces de incremento
EC ₅₀ Del 508	12.16	<370	30	4.40	>10000	>2000
EC ₅₀ 551d 500	281.9	--		162.2	>10000	61

Como se muestra adicionalmente en las Tablas XIV, XV y XVI de la presente solicitud, la sustitución tetrametilo (junto con otras diferencias en sustituciones) ha llevado a un incremento significativo e inesperado en la potencia del compuesto 2 en comparación con los Compuestos B, A y E, respectivamente. En este contexto, cabe destacar que el compuesto ensayado (es decir, el compuesto 2) mostró actividad en el CFTR, aún a 50nM, mientras que los compuestos comparativos A, B y E permanecieron en un nivel basal.

En vista de lo anterior, es posible afirmar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que, partiendo del D1, no solo la persona versada en la materia no hubiese seleccionado el grupo amido como la opción más prometedora para mejorar los compuestos del **D1**, sino que además la persona versada en la materia no hubiese seleccionado el ciclo Z y sus sustituyentes para llegar a la presente invención.

En particular, una persona versada en la materia no hubiese seleccionado el anillo piran tetrahidrometilado, con la expectativa de que presente una mejora en la potencia. Por lo tanto, la objeción por una falta de actividad inventiva puede solo derivarse a partir del beneficio de un análisis en retrospectiva, el cual no está permitido. Tal como establece la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad publicado por la Superintendencia de Industria y Comercio, el análisis *ex post facto* o en retrospectiva no está permitido. Específicamente, dicha Guía señala en el numeral 2.13.6.3:

“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

[...]

En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante
[subrayado fuera del texto]

Es de notar que de acuerdo a la Guía de Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio establece que con el fin de minimizar el riesgo influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar, se realiza el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico pre-existente.

En vista de lo anterior, es posible afirmar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, quedando superadas las objeciones planteadas por el examinador.

5. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, la publicación se realizó en 19 de agosto de 2016, razón por la cual como se modifica el pliego reivindicatorio, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dos (2) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt
P4322
RESPUESTA A 1ER EXAMEN DE FONDO CON PAGO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16046617
Recibo: 17-70972
Fecha: 06/09/2017

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CC: 39.779.654
Pago PSE No: 109453
CUS: 280482436

Patente PCT
NUEVOS COMPUESTOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA
FIBROSIS QUISTICA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400