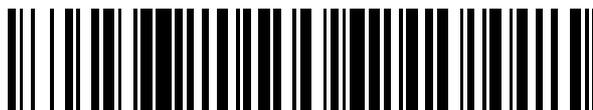


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 563**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2012 E 12718725 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2694518**

54 Título: **Tieno [2,3-d] pirimidina y su uso para tratar arritmias**

30 Prioridad:

01.04.2011 GB 201105659

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.02.2016

73 Titular/es:

**XENTION LIMITED (100.0%)
Iconix Park London Road Pampisford Cambridge
Cambridgeshire CB22 3EG, GB**

72 Inventor/es:

**JOHN, DEREK EDWARD y
FORD, JOHN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 558 563 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Tieno [2,3-d] pirimidina y su uso para tratar arritmias**Descripción****5 ÁREA TÉCNICA**

[0001] Este invento se relaciona a compuestos de tienopirimidina que son inhibidores del canal de potasio. También se suministran composiciones farmacéuticas que comprenden a los compuestos y sus usos en el tratamiento de arritmia.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Los canales iónicos son proteínas que cubren la bicapa lipídica de la membrana celular y suministra un sendero 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 sub-grupo de canales iónicos más grande y diverso y pueden jugar un rol central en la regulación del potencial de la membrana y del control de la excitabilidad celular (Armstrong & Hille, 1998). Los canales de potasio han sido clasificados en las familias genéticas basándose en su secuencia de aminoácidos y sus propiedades biofísicas (para cuestiones de nomenclatura refiérase a Gutman et al., 2003).

[0003] Los compuestos que modulan a los canales de potasio tienen múltiples aplicaciones terapéuticas en varias áreas de enfermedades incluyendo cardiovasculares, neuronales, auditivas, renales, metabólicas y de proliferación celular (Shieh et al., 2000; Ford et al., 2002). Más específicamente, los canales de potasio tales como $\text{Kv}4.3$, $\text{Kir}2.1$, hERG , KCNQ1/minK , y $\text{Kv}1.5$ están involucrados en la fase de repolarización del potencial de acción en las fibras musculares (miocitos) cardíacas. Estos subtipos de canales de potasio han sido asociados con enfermedades y trastornos cardiovasculares incluyendo al síndrome largo de QT, hipertrofia, fibrilación ventricular, y fibrilación auricular, todas las cuales pueden causar una falla cardíaca y la muerte (Marban, 2002).

[0004] La subunidad del canal de potasio vinculada al rectificador retrasado humano de voltaje, $\text{Kv}1.5$, es expresado exclusivamente en miocitos auriculares y se cree que ofrecen oportunidades terapéuticas para la administración de la fibrilación auricular por varios motivos diferentes (refiérase a la revisión de Brendel y Peukert, 2002): (i) existe evidencia que $\text{Kv}1.5$ apoya a la corriente fisiológica del rectificador ultrarrápido cardíaco ($\text{Kv}(\text{ur})$) en humanos debido a sus propiedades similares biofísicas y farmacológicas (Wang et al., 1993; y Fedida et al., 1993). Esto ha sido respaldado con oligonucleótidos antisentido a $\text{Kv}1.5$ que han demostrado el reducir la amplitud de $\text{Kv}(\text{ur})$ en miocitos auriculares humanos (Feng et al., 1997). (ii) registros electrofisiológicos han demostrado que $\text{Kv}(\text{ur})$ es expresado selectivamente en miocitos auriculares, y por lo tanto evita que se induzcan arritmias ventriculares potencialmente fatales al interferir con la repolarización ventricular (Amos et al., 1996; Li et al., 1996; y Nattel, 2002). (iii) la inhibición de $\text{Kv}(\text{ur})$ en miocitos auriculares humanos tipo fibrilación auricular, prolongó la duración potencial de acción en comparación con miocitos auriculares humanos que tiene una salud normal (Courtemanche et al., 1999). (iv) la prolongación de la duración potencial de acción debido a la inhibición selectiva de $\text{Kv}1.5$ podría presentar intervenciones farmacológicas más seguras protegiendo en contra de arritmias re-entrantes auriculares tales como la fibrilación auricular y el movimiento auricular en comparación a los agentes antiarrítmicos tradicionales de clase III, al prolongar el período refractorio auricular mientras que no altera a la capacidad de refracción ventricular (Nattel et al., 1999, Knobloch et al., 2002; y Wirth et al., 2003). Se han reportado que los agentes antiarrítmicos de clase III son el método preferido para tratar a las arritmias cardíacas (Colatsky et al., 1990).

[0005] Se ha reportado que los bloqueadores antiarrítmicos tradicionales y nuevos del canal de potasio de clase II tienen un mecanismo de acción que modula directamente a $\text{Kv}1.5$ o a $\text{Kv}(\text{ur})$. Los agentes antiarrítmicos de clase III conocidos como ambasilide (Feng et al., 1997), quinidine (Wang et al., 1995), clofilium (Malayev et al., 1995) y bertosamil (Godreau et al., 2002) se han reportado como bloqueadores del canal de potasio de $\text{Kv}(\text{ur})$ en miocitos auriculares humanos. El nuevo derivado de Benzopirano, NIP-142, bloquea a los canales $\text{Kv}1.5$, prolonga el período de refracción auricular y finaliza la fibrilación a y el aleteo auricular en modelos caninos in vivo (Matsuda et al., 2001), y S9947 inhibió a $\text{Kv}1.5$ en una forma estable en las células de ovocitos de *Xenopus* y de ovario de conejillo de indias Chino (CHO - Chinese hamster ovary) y $\text{Kv}(\text{ur})$ en los miocitos cardíacos nativos de rata y de humanos (Bachmann et al., 2001). En otras partes, otros nuevos moduladores del canal de potasio que se dirigen a $\text{Kv}1.5$ o $\text{Kv}(\text{ur})$ que se han descrito para el tratamiento de arritmias cardíacas, incluyen a bifenilos (Peukert et al 2003), amidas de ácidos carboxílicos de tiofeno (WO0248131), derivados de bisaril (WO0244137, WO0246162), derivados de carbonamidas (WO0100573, WO0125189) amidas de ácido antranílico (WO2002100825, WO02088073, WO02087568), dihidropirimidinas (WO0140231), derivados de cicloalquilos (WO03063797), derivados de indeno (WO0146155 WO9804521), derivados de benzocicloheptano de tetralina (WO9937607), derivados de tiazolidona y metatiazanona (WO9962891), derivados de benzamida (WO0025774), derivados de isoquinolina (WO0224655), derivados de piridazinona (WO9818475 WO9818476), derivados de cromano (WO9804542), derivados de benzopirano (WO0121610, WO03000675, WO0121609, WO0125224, WO02064581), derivados de benzoxazina (WO0012492), y el nuevo compuesto A1998 purificado a partir de material del Océano (Xu y Xu, 2000). Inhibidores generales de canales de potasio vinculados con voltajes que han sido reportados y que también podrían modular a $\text{Kv}1.5$ (US05753676, US05821251, EP0743936B).

65

[0006] Se ha reportado que las tienopirimidinas son útiles como agentes anti inflamatorios, anti hongos, anti osteoporosis y antimicrobianos, y como agentes cardiovasculares (actuando a través de la regulación del grupo de fosfodiesterasas de enzimas o por medio de la modulación del sistema de intercambio de sodio/protones) entre otros.

[0007] Tieno[2,3-d]pirimidinas sustituidas en la 4ª posición con una molécula de benzilamina o fenetilamina sustituida opcionalmente y en la 5ª posición con un grupo metilo podrían funcionar como agentes anti inflamatorios o anti osteoporosis (Katada et al., 1999). Se ha demostrado que aquellos compuestos pueden modular la actividad de varios tipos de células incluyendo a los leucocitos, que se originan de células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. Una actividad incrementada en los leucocitos puede conllevar a varias enfermedades inflamatorias; por lo tanto, compuestos que resultan ser citotóxicos para los leucocitos podrían funcionar como medicamentos antiinflamatorios. Se piensa que aquellos compuestos suprimen la actividad celular al enlazarse a integrinas en la superficie de los leucocitos y se cree que previenen a los eventos de señalización celular más adelante en el proceso. Tieno[2,3-d]pirimidinas sustituidas en la 4ª posición con grupos de heteroariltioles, arilos tioles, arilmetilos tioles, heteroarilaminas, benzilaminas, hidroxilos y de cloro también podrían ser útiles como agentes anti inflamatorios (Stewart et al., 2001). Esta serie de compuestos demostraron el inhibir la expresión inducida de moléculas de adhesión celular en la superficie luminal del endotelio vascular previniendo de esa forma la adherencia de leucocitos en el lugar de la inflamación.

[0008] Tieno[2,3-d]pirimidinas con una hidracina sustituida en la 4ª posición y un grupo fenilo en la 5ª posición (Hozien et al., 1996), tetrahidrobenzo[b]tieno[2,3-d]pirimidinas (Ismail et al., 1995), tieno[2,3-d]pirimidinas que tienen un grupo de hidrógeno, cloro, hidracina, heterociclo, amino, metilo, etil fenilo en la 2ª posición, un constituyente alquilamino, alquilarilamino, amino, dialquilamino or hidracino en la 4ª posición, un grupo de hidrógeno o metilo en la 5ª posición, un grupo de hidrógeno, acetamida de metilo o fenilo en la 6ª posición o tetrametileno en la 5ª, 6ª posición (GB7549025), y las series líderes de 5-fenil- y 5,6-tetrametilenetieno[2,3-d]pirimidinas con metilo o fenilo en la 2ª posición y alquilamino o arilamino en la 4ª posición (Konno et al., 1989) han demostrado tener actividades antimicrobianas. Tetrahidrobentotieno[2,3-d]pirimidina junto con la molécula de 2-oxo-3-pirrolidinilmetilen-hidrazino en la 4ª posición demostró alguna actividad herbicida en contra de la hoja de terciopelo (Ram et al., 1981). También se ha reportado que la 4-clorotetrahidrobentotieno[2,3-d]pirimidina es herbicida, las tetrahidrobentotieno-[2,3-d]pirimidinas con un sustituyente tiol, hidracina, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino o 4-dietilanilino en la 4ª posición son bactericidas en contra del estreptococo fecal y las tetrahidrobentotieno[2,3-d]pirimidinas con un sustituyente 2,4-diclorobenzilamino o 2-fluoroanilino en la 4ª posición son fungicidas en contra de Pythium (Ram, 1979). Tieno[2,3-d]pirimidinas con un grupo de hidrógeno, hidroxilo, tiol, halógeno o ciano en la 2ª posición, grupos alquilaminos, arilalquilaminos o hidroxialquilos en la 4ª posición, un alquilo o halógeno en la 5ª y/o 6ª posición o alquileo en la 5ª, 6ª posición han demostrado ser agentes controladores de garrapatas (AU521790).

[0009] En otras partes, tetrahidrobenzo[b]tieno[2,3-d]pirimidinas mostraron actividad anti-tumoral (Shehata et al., 1996) y actividad analgésica que corresponde a la mitad de la aspirina (Moneer et al., 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 demostraron tener un potencial como anticitoquinas (Jordis et al. 1986), una serie de 5,6-dimetil-tieno[2,3-d]pirimidinas y 5,6-tetrametilenetieno[2,3-d]pirimidinas, sustituidas en la 2ª posición con arilaminas o aminas heterocíclicas y en la 4ª posición con arilaminas mostraron propiedades inhibitorias del aglutinamiento de plaquetas sanguíneas (DD 226893), pirano- and tiopirano[3,4-b]tieno[5,4-d]pirimidinas con la 4ª posición sustituida con amino, butilamina, anilina, ciclohexilamina, benzilamina fenetilamina y 2-hidroxiethylamina han demostrado exhibir actividades anti convulsivas (Noravyan et al., 1977), y se ha reportado que la 4-[(Benzo-2,1,3-tiadiazolil-4)amino]-5,6,7,8-tetrahidrobentotieno-(2,3-d)-pirimidina posee actividades arteminticas en la equinococosis alveolar larval (RU 2116309).

[0010] Las Tieno[2,3-d]pirimidinas con un grupo amino sustituido en la 4ª posición, una sustitución de hidrógeno, alquilo o halo en la 5ª y 6ª posiciones y una cadena alquila en la 2ª posición se dice que son inhibidores de la fosfodiesterasa V y que son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y para perturbaciones en la potencia (DE10104802).

[0011] En otras partes, se encontró que tieno[2,3-d]pirimidinas con un sustituyente piperacino en la 4ª posición fueron inhibidores del intercambiador de sodio/protones y que son útiles en el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares, incluyendo a la angina de pecho y a la arritmia (WO 01/27107).

[0012] Se encontró que 4-[(fenil)amino]-tieno[2,3-d]pirimidinas que tienen un sustituyente 5-tiofenilo y un sustituyente 2-metilo tienen una actividad moluscicida (Hosni et al, Acta Poloniae Pharmaceutica, 1999, 56(1), 49-56).

[0013] También se ha reportado recientemente que tienopirimidinas también son inhibidores potentes de VEGFR (Munchhof, 2004).

[0014] Algunas publicaciones presentan a compuestos que se indica que actúan en los canales de potasio. Por lo tanto, US6531495 presenta a 2'-aminometilbifenil-2-carboxamidas, WO2002/100825 presenta a amidas de ácido antranílico como agentes antiarrítmicos y WO2002/036556 presenta a acilaminoalquilbenzenesulfonamidas como

agentes cardiovasculares.

[0015] Los compuestos de Tienopirimidina que son útiles como inhibidores de canales de potasio, particularmente para inhibir a los canales de potasio Kv1.5 o Kv (ur), son reportados en WO 2004/111057.

5

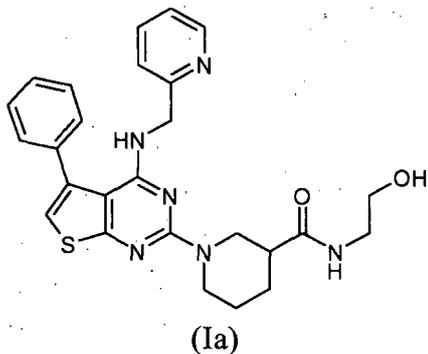
PRESENTACIÓN DEL INVENTO

[0016] Un primer aspecto del invento suministra un compuesto de la fórmula (Ia)

10

15

20



o una de sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables.

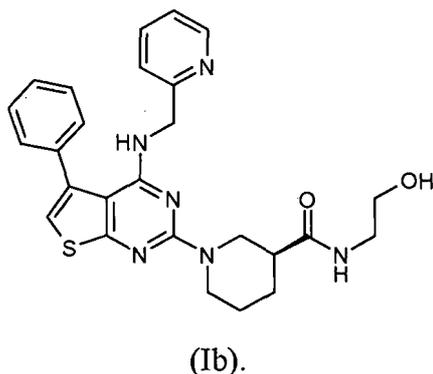
25

[0017] En una sección, el compuesto es de la fórmula (Ib)

30

35

40

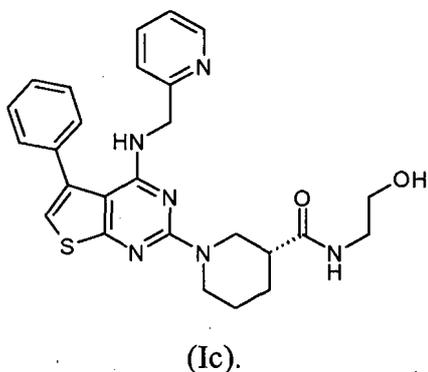


[0018] En otra sección, el compuesto es de la fórmula (Ic)

45

50

55



[0019] En otra sección, el compuesto de la fórmula (Ia) comprende una mezcla de los compuestos de la fórmula (Ib) y (Ic). En otra sección, el compuesto de la fórmula (Ia) comprende una mezcla racémica de los compuestos de la fórmula (Ib) e (Ic). En una sección alterna, el compuesto de la fórmula (Ia) comprende un exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (Ib) o un exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (Ic).

[0020] Un 2º aspecto del invento suministra una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los compuestos que se acaban de mencionar y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

65

5 **[0021]** Los compuestos de composiciones del invento lo son inhibidores de canales de potasio que son particularmente útiles para inhibir a los canales de potasio Kv1.5 o Kv(ur) para el tratamiento de arritmia auricular cardiaca tal como la fibrilación auricular. Este invento no se limita al tratamiento de arritmias cardiacas, los compuestos también son útiles para el tratamiento de enfermedades que requieren la inhibición de los canales de potasio (por ejemplo, Shieh et al., 2000; Ford et al., 2002).

10 **[0022]** Un 3er aspecto del invento suministra, por lo tanto, un compuesto o composición de esta presentación para su utilización en la inhibición de canales de potasio. Adicionalmente, este aspecto del invento suministra además la utilización de un compuesto del invento para la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de los canales de potasio. Tal como se utiliza aquí, "utilización para la inhibición de los canales de potasio" incluye a los usos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición las funciones de los canales de potasio. La enfermedad podría ser arritmia.

15 **[0023]** Los compuestos del invento tienen propiedades ventajosas sobre aquellos que ya existían en la industria, en particular en términos de potencia y/o selectividad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

20 *Mezcla racémica*

25 **[0024]** Una "mezcla racémica" contiene aproximadamente montos iguales de los compuestos de la fórmula (Ib) y de la fórmula (Ic). En otras palabras, un compuesto o composición conformada de una "mezcla racémica" de los compuestos de la fórmula (Ib) y de la fórmula (Ic) contiene aproximadamente una mezcla de compuestos de 1:1, o 50:50.

Exceso enantiomérico

30 **[0025]** Un compuesto o composición conformada de un "exceso enantiomérico" del compuesto de la fórmula (Ib) o del compuesto de la fórmula (Ic) se conforma más de aquel enantiómero que del otro (también conocida como una mezcla escalémica).

35 **[0026]** El exceso enantiomérico es el exceso de un compuesto sobre el otro, expresado como un porcentaje del total. Por ejemplo, una mezcla 98:2 del compuesto de la fórmula (Ib) al compuesto de la fórmula (Ic) tiene un 96% de exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (Ib). Por lo tanto, los compuestos y las composiciones del invento pueden conformar un exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (Ib) de por lo menos, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o hasta el 100 % (es decir enantioméricamente puro, hasta la detección del límite de pureza). Alternamente, los compuestos y composiciones del invento pueden comprender un exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (Ic) de por lo menos el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o hasta el 100 %.

Nomenclatura R y S

45 **[0027]** Tal como se utiliza aquí, el término isómero "R" o "S" se refiere a los 2 posibles enantiómeros de acuerdo al sistema Cahn-Ingold-Prelog adoptado por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC - Unión Internacional de Química Pura y Aplicada). Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (Ib) es el "isómero S" y el compuesto de la fórmula (Ic) es el "isómero R".

50 *Sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables*

55 **[0028]** El término "éster farmacéuticamente aceptable" incluye a los compuestos del invento en los cuales el átomo de hidrógeno del grupo de alcoholes puede ser reemplazado para formar un éster (por ejemplo, el átomo de hidrógeno puede reemplazarse con -C(O) alquilo C1-6).

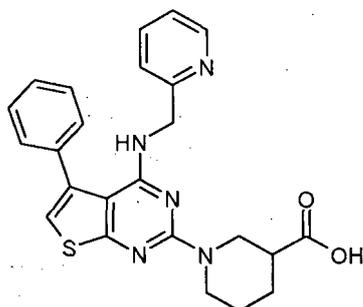
[0029] El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal preparada a partir de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables que no son tóxicas incluyendo ácidos o bases inorgánicas u orgánicas.

60 **[0030]** Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos del invento incluyen, pero no se limitan a, aquellos ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos (por ejemplo, ácidos hidroclicóricos, hidrobromicos e hidroyódicos), ácidos sulfúricos, ácidos nítricos y ácidos fosfóricos. Adicionalmente, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos del invento incluyen, pero no se limitan a, aquellos ácidos orgánicos tales como las clases alifáticas, aromáticas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos que incluyen: ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácidos fórmicos, ácidos acéticos, ácidos propiónicos o ácidos butíricos; ácidos hidroxil - alifáticos tales como ácidos lácticos, ácidos cítricos, ácidos tartáricos o ácidos málicos; ácidos dicarboxílicos tales como ácidos maleicos o ácidos succínicos; ácidos carboxílicos aromáticos tales como

pirrolidinona de N-metilo con una calefacción convencional o con irradiación por microondas.

5

10



(II)

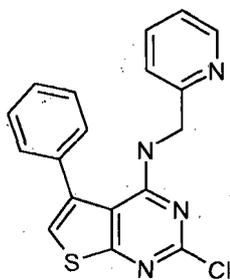
15

[0034] Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (III) por medio del desplazamiento del sustituyente 2-cloro con un ácido nípecóico, en la presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina y un solvente tal como la pirrolidinona de N-metilo con una calefacción convencional o irradiación de microondas.

20

25

30



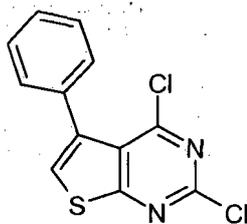
(III)

35

[0035] Los compuestos de la fórmula (III) son sintetizados fácilmente de los compuestos de la fórmula (IV) por medio de una reacción de sustitución nucleofílica con 2-aminometilpiridina, opcionalmente en la presencia de un solvente y una base, y opcionalmente a una temperatura elevada o con irradiación de microondas. Preferiblemente el solvente (si estuviese presente) es un alcohol, preferiblemente etanol y la base es una base de nitrógeno obstruida tal como la trietilamina. La reacción es ejecutada a temperaturas ambiente.

40

45



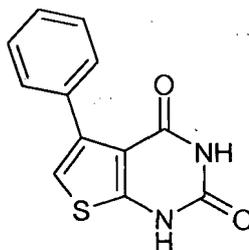
(IV)

50

[0036] Un compuesto de la fórmula (IV) puede ser sintetizado por medio de una reacción de un compuesto de la fórmula (V) con un reactivo tratado con cloro tal como un dicloruro fenilfosfónico u oxicloruro de fósforo.

55

60

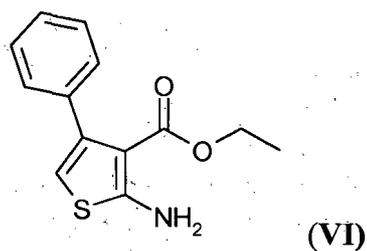


(V)

[0037] Los compuestos de la fórmula (V) pueden sintetizarse por medio de una reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con un cianato de metal alcalino, preferiblemente cianato de potasio.

65

5

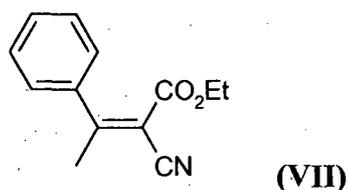


10

[0038] Un compuesto de la fórmula (VI) puede prepararse por medio de la "reacción de Gewalt" en la cual un compuesto de la fórmula (VII) reacciona bajo condiciones básicas y en un solvente adecuado tal como etanol, con azufre en polvo. Preferiblemente la base es diisopropiletilamine (la base de Hünig) y el solvente puede ser un alcohol, preferiblemente etanol, y la reacción es ejecutada entre los 25 y los 65 °C.

15

20

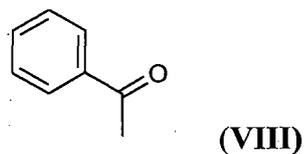


25

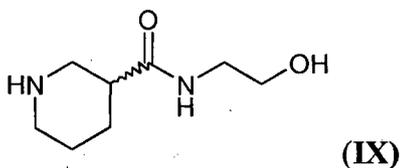
[0039] Los compuestos de la fórmula (VII) pueden prepararse por medio de la reacción de condensación de Knoevenagel al calentar el compuesto de la fórmula (VIII) con etilcianoacetato (NCCH₂CO₂Et) en la presencia de un ácido y acetato de amonio en un solvente adecuado tal como tolueno, opcionalmente con la remoción azeotrópica de agua. Preferiblemente el ácido es acético. Esto entrega al éster ciano alquilideno como un par de isómeros geométricos (E y Z).

30

35



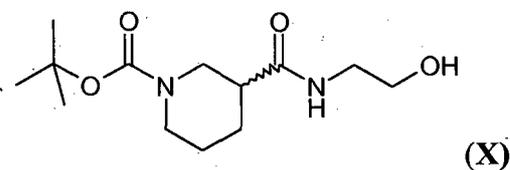
40



45

[0040] El compuesto de la fórmula (IX) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (X) por medio de hidrólisis del grupo protector de carbamatos de t-butilos (BOC - t-butyl carbamate) con un ácido fuerte en un solvente tal como dicloroetano. Típicamente, el ácido es trifluoroacético.

50

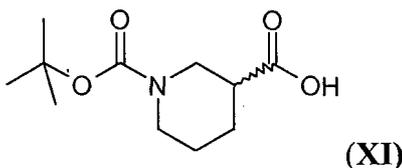


55

[0041] El compuesto de la fórmula (X) puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula (XI) y aminoetanol. Típicamente, esta reacción es ejecutada utilizando un reactivo de acoplamiento tal como la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) utilizando métodos estándar familiares para aquellas personas con conocimiento en la industria tales como la reacción de insolventes tales como el tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida en un rango de temperaturas desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

60

65



Composiciones farmacéuticas

[0042] Tal como se mencionó aquí, los compuestos del invento son útiles en el tratamiento de varias condiciones. Por lo tanto el 2º aspecto del invento suministra una composición o formulación farmacéutica conformada de por lo menos un compuesto del invento y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0043] 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, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol;
- Enlazadores, por ejemplo, silicato de aluminio de magnesio, pasta de almidones, 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 endulzantes).

[0044] Las composiciones del invento puede estar presentes en formas de dosis unitarias que contienen un monto predeterminado de cada ingrediente activo o dosis. Una unidad como estas puede adaptarse para suministrar 5-100 mg/día del compuesto, preferiblemente ya sea 5-15 mg/día, 10-30 mg/día, 25-50 mg/día, 40-80 mg/día o 60-100 mg/día. Para los compuestos del invento, las dosis en el rango de 100-1000 mg/día son suministradas, preferiblemente ya sea a 100-400 mg/día, 300-600 mg/día o 500-1000 mg/día. Aquellas dosis pueden suministrarse en una sola dosis o en forma de varias dosis discretas. La mejor dosis dependerá en la condición que está siendo tratada, la ruta de administración y la edad, la masa y condición del paciente y estará a la discreción del médico tratante.

[0045] Las composiciones del invento pueden adaptarse para su administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, una ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Aquellas formulaciones pueden prepararse por medio de cualquier método conocido en la industria farmacéutica, por ejemplo, al asociar al ingrediente activo con el portador o excipiente.

[0046] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden estar presentes en forma de unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

[0047] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos que tiene la finalidad de permanecer en contacto íntimo con la epidermis del destinatario durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser entregado desde el parche por medio de iontoforesis tal como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research (Investigación Farmacéutica)*, 3(6), 318 (1986).

[0048] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aerosoles, sprays, o aceites.

[0049] Para aplicaciones al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como un ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede ser utilizado con una base de ungüento parafínico mezclable con el agua. Alternamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base en forma de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

[0050] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica al ojo incluyen gotas oculares donde el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

[0051] Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica en la boca incluyen a pastillas, píldoras y enjuagues bucales).

5 **[0052]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o enemas.

10 **[0053]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración nasal donde el portador es un sólido incluyen a un bolo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el rango de 20 a 500 micrones, que es administrado en la forma en la cual se toma el rapé, es decir, por medio de una inhalación rápida a través del pase nasal desde un contenedor del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas donde el portador es un líquido, para su administración en forma de un aerosol nasal o en forma de gotas nasales, incluyen a soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo.

15 **[0054]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por medio de inhalación incluyen a polvos o rocíos de partículas finas que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medidas.

20 **[0055]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aerosol.

25 **[0056]** Formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración parenteral incluyen a soluciones de inyecciones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación se haga isotónica con la sangre del receptor objeto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesores. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de una sola dosis o de varias dosis, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición congelada-secada (liofilizada) necesitando solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. La inyección extemporánea de soluciones y suspensiones puede prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas.

30 **[0057]** Las formulaciones referidas de dosis unitarias son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, tal como se indicó anteriormente, o una de sus fracciones apropiadas, de un ingrediente activo.

35 **[0058]** Debe entenderse que adicionalmente a los ingredientes que se mencionan específicamente anteriormente, las formulaciones también pueden incluir otros activos convencionales en la industria que tienen relación al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para su administración oral podrían incluir agentes saborizantes.

MODALIDADES PARA EJECUTAR LA INVENCION

40 **[0059]** Los siguientes protocolos describen la preparación de:

1. Racemato hecho utilizando una "ruta convergente" (ejemplos 1 al 6)
- 45 2. Enantiómeros hechos utilizando una "ruta convergente" (ejemplos 1 al 5 y 7 al 12)
3. Enantiómeros hechos utilizando una "ruta lineal" (ejemplos 1 al 5 y 13 al 16)

Síntesis y determinación de enantiómeros

50 **[0060]** El compuesto deseado enantioméricamente puro fue obtenido por medio de una selección cuidadosa de reactivos y el uso de condiciones y secuencias experimentales apropiadas en referencia a los pasos que forman al centro quiral y a la reacción subsiguiente. Se determinó durante el curso de la síntesis que la "ruta lineal" era menos propensa a una racemización en la misma forma en que el enlace que forma a la amida final podía ejecutarse a una temperatura más baja en comparación a la "ruta convergente" que suministraba mejores niveles de producción pero con una racemización detectable.

60 **[0061]** Para la "ruta lineal", enantiómeros puros del ácido nipecótico se obtuvieron por medio de una resolución clásica de un ácido nipecótico racémico barato disponible comercialmente utilizando ácido sulfónico de 1-(S)-alcanfor como un agente resolvente, determinando un análisis ee después de formar un derivado de BOC de una muestra.

[0062] La pureza enantiomérica fue determinada por medio de un HPLC quiral.

Métodos analíticos

65 **[0063]** Los espectros de resonancia magnética de protones (¹H NMR) fueron registrados en un espectrómetro

Varian 400MHz Mercury Plus. Todos los espectros fueron determinados en dmsó-d6 a menos que se indique de otra forma y los cambios químicos fueron reportados en unidades (Sigma) en el campo de abajo del estándar interno de tetrametilsilano (TMS - internal standard tetramethylsilane) y constantes de acoplamiento interprotónicos se reportaron en hercios (Hz), los patrones de división se designan de la siguiente forma: s, singlete; d, doublete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, pico amplio; dd, doublete de doublete; dt, doublete de triplete; bs, singlete amplio; dq, doublete de cuarteto.

Los espectros IR fueron determinados en un instrumento Perkin Elmer Spectrum One.

Los espectros de masa fueron determinados en un instrumento Agilent 6310 Ion trap.

Se ejecutó un análisis HPLC (método (a)) en un sistema Waters 2695 utilizando una columna ZORBAX SB C-18 (4.6 x 50mm);

Fase móvil: A: 0.05% de TFA (AQ.) B: 0.05% de TFA (MeCN); T%B: 0/20, 5/90, 8/90, 8.1/20; caudal 1.0mL/min;

Columna quiral: Chiralpak IC (4.6X250mm)5u, fase móvil: A: hexano, B: EtOH (70:30); caudal 0.8ml/min ejecutado durante 40 minutos.

Los puntos de derretimiento fueron determinados en un instrumento EX-Melt (Model: MPA120).

[0064] Alternamente, se ejecutó un análisis HPLC (método (b)) con: el sistema de manejo de fluidos Waters 616, el detector de ensayos de fotodiodos Waters 996.

Columna quiral: Daicel Chiralpak AD-H (Chiral technologies) generó reportes acerca de la pureza quiral a 244nm; fase móvil 80% de hexanos: 20% de EtOH; caudal de 0.8 ml/minutos; temperatura de 40 °C.

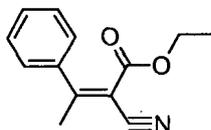
Los espectros de masa fueron determinados en un instrumento Agilent de las series 1100 (modelo: G 1946C).

[0065] Utilizando la información aquí señalada los siguientes compuestos pueden sintetizarse los cuales son presentados en forma de ejemplos solamente. El perfil farmacológico de los compuestos de este invento pueden ser evaluados fácilmente por aquellas personas con conocimiento en la industria utilizando experimentación de rutina, tal como los procedimientos y técnicas aquí ilustrados y descritos en detalle en Ford et ál., 2002.

Ejemplo 1

Éster etílico de ácido (Z)-2-Ciano-3-fenil-but-2-enóico (VII)

[0066]

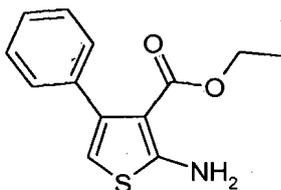


[0067] Una mezcla agitada de acetofenona (VIII) (180g, 1.5mol), cianoacetato etílico (170 g, 1.3 moles), acetato de amonio (23.1 g), ácido acético (72 g) y tolueno (300 ml) se calentó bajo reflujo durante 18 horas mientras que se removía el agua de la reacción por medio de una destilación azeotrópica. A la mezcla se le permitió enfriarse a la temperatura del ambiente, se agregó tolueno (100 ml), luego la mezcla fue lavada con agua (3 x 100 ml). Los enjuagues acuosos combinados fueron agitados con tolueno (50 ml), luego las soluciones combinadas de tolueno fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y el solvente fue removido al vacío. El aceite residual fue destilado bajo presión reducida para generar éster etílico de ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enóico en forma de un aceite (309 g) que fue utilizado sin más purificaciones.

Ejemplo 2

Éster etílico de ácido 2-Amino-4-fenil-tiofen-3-carboxílico (VI)

[0068]



[0069] Se agregó éster etílico de ácido 2-Ciano-3-fenil-but-2-enóico (513.25 gramos, 2.3 moles) a la temperatura ambiente a una suspensión agitada vigorosamente de azufre en polvo (76 g, 2.3 moles) en etanol (500 ml). Se agregó dietilamina (200 ml) en porciones durante 20 minutos, y durante ese tiempo la temperatura de la reacción subió a 62 °C. A la mezcla se le permitió enfriarse a 36 °C, luego se calentó a 50 °C y se agitó a esa temperatura continuando durante una hora. Después de este tiempo, se paró de agitar, la solución caliente fue removida por

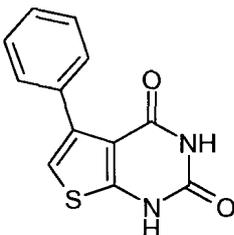
medio de decantación del azufre que no reaccionó, luego se le permitió enfriarse a la temperatura del ambiente. El sonido resultante fue recaudado por medio de filtración, y apagado con un poquito de etanol frío y secado al vacío para generar éster etílico de ácido 2-amino-4-feniltiofen-3-carboxílico en forma de un sólido naranja (195 g) que fue utilizado sin más purificaciones.

5

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

10 [0070]

15



20

25

[0071] Un éster etílico de ácido 2-Amino-4-fenil-tiofen-3-carboxílico (2.0 gramos, 8.1 mmol), y Cianato de potasio (Aldrich, 2.0g, 24.3mmol) se agregaron a un ácido acético glacial (VWR, 20ml) y se agitó a la temperatura de la ambiente durante 18 horas. La reacción fue diluida con agua (50 ml) y la precipitación resultante fue filtrada, enjuagada con agua y secada en una torta húmeda. El sólido fue suspendido en agua (100 ml) y hecho alcalino a un pH de 12-14 por medio de la adición de hidróxido de sodio concentrado. La suspensión resultante fue calentada 100 grados Celsius durante 2 horas agitándose, luego se enfrió a la temperatura del ambiente y se acidificó por medio de la adición de ácido acético glacial. El sólido resultante fue recaudado por medio de filtración, enjuagado con agua y secado al vacío a 40 °C para generar 5-fenil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona en forma de un sólido blanco. Producción = (1.1 gramos, 56%).

30

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

35

[0072]

40



45

50

[0073] Una mezcla agitada de 5-fenil-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (1.07g, 4.39mmol) y dicloruro fosfónico de fenilo (Aldrich, 10ml, exceso) se calentó a 150 °C durante 7 horas luego se le permitió mantenerse a la temperatura del ambiente durante 18 horas. La solución oscura resultante fue vertida en agua helada y extraída con DCM (3 x 150 ml). Las extracciones combinadas fueron enjuagadas con una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio ((150 ml) y secada (MgSO₄). El solvente fue removido al vacío y el residuo aceitoso fue triturado con éter de petróleo a 40-60 °C para generar 2,4-Dicloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo claro. Producción = (0.82 gramos, 66%).

55

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

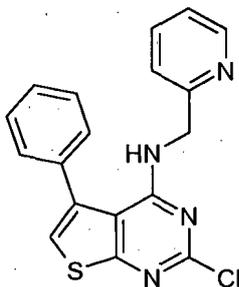
60

65

[0074]

5

10



15

[0075] Una mezcla de 2,4-Dicloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina (1.77g, 6.3mmol), 2-aminometilpiridina (Aldrich, 782microl, 7.6mmol), y trietilamina (VWR, 1.06ml, 7.63 mmol) fue expuesta a reflujos en etanol (30 ml) durante 3 horas. Mientras se enfriaba, la reacción fue vertida en agua (300 ml) y agitada durante una hora. La precipitación resultante fue filtrada, enjuagada con agua (2 x 30 ml) y secada al vacío a 40 °C para generar (2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina en forma de un sólido amarillo claro. Producción = (1.55 gramos, 70%).

20

Racemato - ruta convergente

25

Ejemplo 6

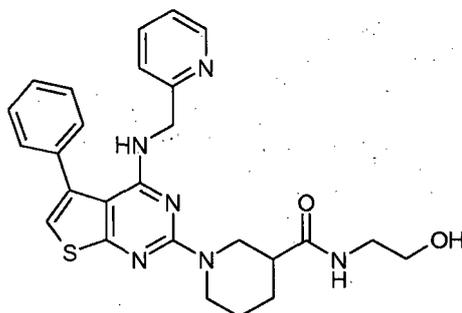
(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (la) (Racémica)

30

[0076]

35

40



45

[0077] (2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina (44mg, 0.124mmol), (2-hidroxi-etil)amida de ácido Piperidin-3-carboxílico (Fluorochem, 32mg, 0.188mmol, 1.5eq) y N,N-diisopropiletilamina (Aldrich, 0.188mmol) se disolvieron en Pirrolidinona de N-Metilo (1.5ml) en un tubo de microondas Biotage, calentado a 200 °C y mantenido a esta temperatura durante 30 minutos. Al enfriarse, los solventes fueron removidos al vacío. El residuo fue triturado con DCM (2x10ml) y los extractos fueron combinados, concentrados y purificados por medio de una preparación TLC (10% eluyente de MeOH/DCM) para generar el producto en forma de un aceite amarillo, que se solidificó lentamente cuando se dejó en reposo a un sólido ceroso. El sólido ceroso puede ser convertido a un polvo de flujo libre al agitarse en éter dietílico durante uno-2 horas (0.5 gramos en 10 ml). Producción = 18.3 miligramos (30%).

50

Enantiómeros - ruta convergente

55

Ejemplo 7

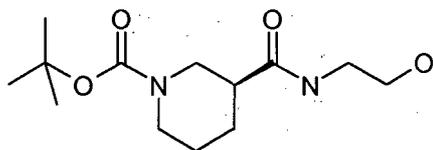
Éster de terc-butilo de ácido (S)-3-(2-Hidroxi-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

60

65

[0078]

5



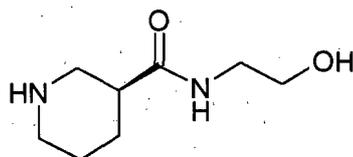
10 [0079] Éster de 1-terc-butilo de ácido (S)-Piperidin-1,3-dicarboxílico (500 mg, 2.2 milimoles), HATU (833 mg, 2.2mmol) y Diisopropiletilamina (761 mL, 4.4mmol) fueron agitadas en DCM seco (10 ml) en un baño de hielo durante 5 minutos, luego a la temperatura del cuarto durante 5 minutos. Se agregó Etanolamina (198 µl, 3.28 milimoles) y la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 3 horas. La reacción fue diluida con DCM (40ml), enjuagada con agua (50 ml), la capa de DCM fue separada y secada (MgSO₄) y concentrada. El residuo fue expuesto a una columna en sílice (20 g isolute). Elución: MeOH/DCM 0-5% de 5CV, MeOH/DCM 5%-5% de 10CV, MeOH/DCM 5-10% de 5CV. TLC visualizado, KMnO₄. Esto generó el producto en forma de un aceite transparente (3 127 mg).

[0080] Así mismo se preparó:

20 Ejemplo 8**Ester de terc- butilo de ácido (R)-3-(2-Hidroxi-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico**

25 [0081]

30



35 [0082] El producto de la reacción que se acaba de mencionar fue agitado en 1:1 de TFA/DCM durante 2 horas y luego se concentró al vacío en un aceite. Esto fue disuelto en MeOH (5ml) y cargado a 5 g de un cartucho SCX. El cartucho fue enjuagado con MeOH (10ml), y entonces el producto fue eluido con 2M de NH₃/MeOH (10ml). La fracción fue concentrada para generar un sólido blanco. Producción = 260 mg.

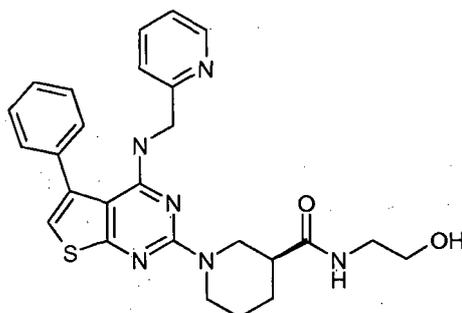
[0083] Asimismo se preparó:

40 Ejemplo 10**(2-hidroxi-etil)-amida de ácido (R)-Piperidin-3-carboxílico**45 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)**

50 [0084]

55

60



65 [0085] Se reaccionó (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 mencionado anteriormente para generar (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 en forma de

una espuma amarilla (188 mg).

[0086] Asimismo se preparó:

5 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)

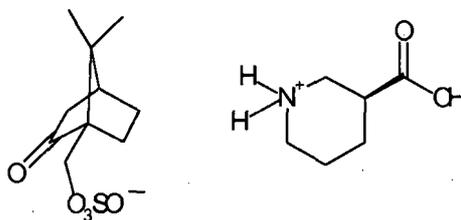
10 *Enantiómeros - por medio de una ruta linear*

Ejemplo 13

15 **Resolución quiral de sal de ácido (S)- Nipecótico-(S)-Camforsulfonato de ácido (S) nipecótico a partir de una mezcla racémica comercial**

[0087]

20



25

[0088] A una solución de ácido (S)-camforsulfónico (18 kg, 77 moles) en acetona (127 kg) a 55-58 °C, se cargó rápidamente de en agua (20 kg) una solución de ácido (R,S)-nipecótico (10kg, 77mol). La mezcla fue mantenida a 55-58 °C hasta que solo sólidos fueron disueltos. La solución fue enfriada lentamente de a 20-25 °C para precipitar la sal, luego se agitó durante la noche, y se aisló. Para incrementar aún más la nulidad diastomérica, la sal resultante fue re cristalizada a partir de acetona (16 kg) y agua (4 kg) a 55-58 °C. Nuevamente, la solución caliente fue enfriada a 20-25 °C, agitada durante la noche, y aislada para generar a la sal purificada de ácido (S)- Nipecótico-(S)-Camforsulfonato (14 kg).

35

Ejemplo 14

Clorhidrato de ácido (S)-Piperidin-3-carboxílico

40 [0089]

45



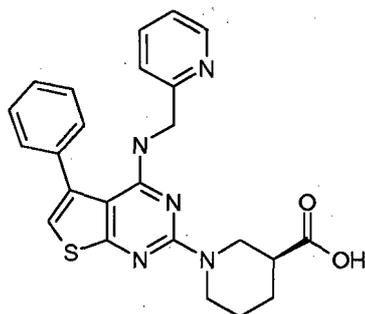
[0090] Ester de 1-terc-butilo de ácido (S)-Piperidin-1,3-dicarboxílico (20 kg, 87.2 moles) fue suspendido en ácido acético (189 kg) y enfriado a 15 °C. Un exceso de gas de cloruro de hidrógeno (9.6 kilogramos) fue cargado y agitado durante aproximadamente 4 horas para completar la desprotección. La suspensión fue aislada y enjuagada por medio de un pastel-filtro con ácido acético (2 x 31.5kg). El pastel filtro fue secado entonces al vacío para obtener el producto (14.4 kilogramos).

55 Ejemplo 15

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

60 [0091]

65

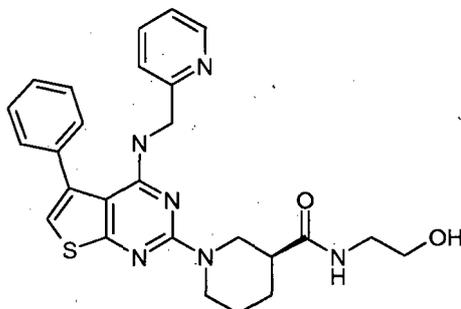


[0092] (2-Cloro-5-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina (5.9kg, 16.7mol) y clorhidrato de ácido (S)-nipecótico (4.15kg, 25.1mol) se disolvieron en butirolnitrilo (13.9kg). Un exceso de diisopropilamina (8.6kg, 66.9mol) se agregó y la mezcla fue calentada a 110 °C durante 24 a 48 horas para completar la reacción. Cuando se completó el acoplamiento (cuando quedaba <2% de ácido nipecótico), la reacción fue enfriada a la temperatura del cuarto y se cargó agua (29 kg). El pH de la mezcla fue ajustado a alrededor de 10 con un 25% de hidróxido de sodio acuoso (4.5 litros) y las capas fueron separadas. La capa acuosa del producto fue extraída 2 veces con acetato etílico (15.9 litros) y entonces se agregó cloruro de metileno (23.5 kilogramos) a la capa acuosa y el pH fue ajustado a alrededor de 2.5 con ácido clorhídrico concentrado (6.3 kilogramos) las capas fueron separadas y la capa acuosa fue re extraída con cloruro de metileno (2 x 15.7kg). Las capas de cloruro de metileno fueron combinadas y enjuagadas con agua (18 kg) y entonces secadas sobre sulfato de sodio (5.9 kilogramos) y la solución del producto fue mantenida para procesarse en el próximo paso (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 (lb)

[0093]



[0094] Una solución de ácido (S)-1-{5-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidin-3-carboxílico (7.4 kilogramos, 16.63 moles) (del ejemplo 15) fue enfriado a 0 °C y se agregó diisopropilamina (4.51kg, 35mol) y etanolamina (2.03kg, 33.3mol). Manteniendo la reacción a una temperatura debajo de los 10 °C, se cargó en porciones tetrametiluronio-BF4 de bezotriazolilo (TBTU) (5.9kg, 18.3mol) y se agitó a alrededor de 5 °C hasta que el acoplamiento se completó. La solución de la reacción fue filtrada entonces para remover las sales de TBTU y se enjuaga con agua (22.2 litros), seguido por 2 enjuagues con una solución acuosa de un amortiguador de hidróxido de sodio/ácido cítrico (pH alrededor de 5) (2.88 kilogramos, 15 moles), y finalmente con una solución de salmuera (4 l). Subsiguientemente, la mezcla fue cargada con butirolnitrilo (17.4L) y parcialmente reducida para precipitar al producto diaestereomérico. La suspensión fue filtrada para remover los diaestereoisómeros y la filtración fue reducida aún más hasta alrededor de la mitad de su volumen. Se cargaron a los heptanos de la mezcla (30.4 litros) para precipitar el producto y la suspensión fue enfriada a la temperatura del cuarto. La suspensión fue filtrada, enjuagada con el heptanos (10.1 litros), y secada al vacío para obtener el producto (4.1 kilogramos).

[0095] (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 (lc) puede prepararse de acuerdo a una ruta análoga a los ejemplos 13 a 16.

Ejemplo 17

[0096] La información analítica para los compuestos representados por los ejemplos anteriores se muestra en la tabla a continuación.

Ex	Espectro de RMN 1H (400 MHz; DMSO-d6)	HPLC (RT) mins	Espectro de masas(M+1)	Coral HPLC (método (a))	MP (°C)	FT-IR λmax (cm ⁻¹)
5	2	0.91 (3H, t), 3.96 (2H,q), 6.15 (1H, s)7.3 (5H, m)	4.8	248 (99.5%)		
10	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%)		
15	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%)		
20	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
25	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
30	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
35						
40						
45						
50						
55						

Ejemplo 18

Método electrofisiológico Kv1.5

60 **[0097]** Se midió la capacidad de los compuestos del invento para inhibir el canal de potasio Kv1.5 en un experimento electrofisiológico, utilizando células recombinantes que expresan al canal de interés en un experimento de fijación de membranas de células completas.

65 **[0098]** La solución de baño externo contenida en (en mM): 150 NaCl, 10 KCl, 3 MgCl₂, 1 CaCl₂, 10 HEPES, pH 7.4. Pipetas de membranas se llenaron con una solución electrodos de la composición (en mM): 160 KCl, 0.5 MgCl₂, 10 HEPES, 1 EGTA,

pH 7.2 con KOH.

5 **[0099]** Los compuestos fueron disueltos en DMSO (100%) y hechos recientemente en el bañador externo a la concentración deseada (concentración final de DMSO = 0.1 %). Todos los experimentos fueron realizados a la temperatura del cuarto.

10 **[0100]** Para los estudios de fijación de membranas de células completas, se sembraron células (CHOs transfectadas establemente con hKv1.5) en cubreobjetos antes de que se realicen los registros. Las células fueron sembradas en platos estériles de 30 mm de Petri a una densidad que permitía a las células aisladas ser seleccionadas para los experimentos de fijación de membranas. Los platos fueron almacenados en incubadoras humidificadas con gases (5% CO₂) a 37 °C hasta que fueron usados.

15 **[0101]** Los registros de los experimentos de fijación de membranas de células completas de las corrientes de las membranas se realizaron siguiendo la formación de sellamiento de gigaohm entre el electrodo de la membrana y la célula utilizando amplificadores HEKA EPC-9/10 controlados por el software Pulse (Ver8.5x/8.6x, HEKA, Alemania). Cubreobjetos sembrados con células fueron colocados en una cámara de registro montada en la sección de un microscopio invertido. Durante el experimento la célula de interés fue perfundida con una solución de baño entregada por medio de una cánula ubicada cerca de la célula para permitir el control del entorno de la solución extracelular. Sólo aquellas células con una corriente >500pA fueron utilizadas para los experimentos. Durante los experimentos la resistencia total de las series no excedió los 10 ΩM y se compensó por un mínimo de 70%. La sustracción por fugas fue realizada en línea utilizando un protocolo P/n a pulso.

25 **[0102]** Protocolos de pasos de voltaje electrofisiológico y análisis de la información se realizaron de la siguiente forma. La información fue recaudada en muestras a 5 kHz, y filtrada con un ancho de banda de -3 dB de 2.5 kilohertz. Las células fueron mantenidas a un voltaje de -80 mV. Las corrientes fueron evocadas por medio de un paso de repolarización del voltaje a 0 mV (900ms) antes de su primera repolarización a -40 mV (100ms) antes de regresar a -80mV. La forma de ondas comando se aplicó repetidamente cada 5s a lo largo del experimento. Corrientes medias durante el 75-95% del paso de despolarización a 0mV se analizaron utilizando el software Pulsefit (v8.x, HEKA, Alemania). El protocolo de voltaje fue aplicado para lograr una línea base estable de corriente en el bañador antes de que la sustancia de prueba fuera perfundida por medio de la cánula; el intercambio de fluidos tomó aproximadamente 15 segundos. A la sustancia se le permitió equilibrarse y durante ese tiempo el protocolo de voltaje fue aplicado repetidamente y registrado. La inhibición porcentual de la corriente en la presencia de la sustancia de prueba fue calculada en relación al valor de control antes de aplicarse los medicamentos.

35		Compuesto	Kv1.5 IC ₅₀ (nM)
40	Racemato	1-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidina-3 acido carboxílico (2-hidroxi-etil)-amida	9
	(S) enantiomero (Ib)	(S)-1- {5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidina-3- acido carboxílico (2-hidroxi-etil)-amida	27
45	(R) enantiomero (Ic)	(R)-1-{5-Fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-piperidina-3- acido carboxílico (2-hidroxi-etil)-amida	5

Ejemplo 19

50 **Examinación de la selectividad**

[0103] Un compuesto del invento y un compuesto comparativo fueron examinados en los siguientes ensayos:

- 55
1. Nav1.5; examinado en el Sophion QPatch utilizando células CHO que expresaban corrientes de hNav1.5 transfectadas establemente con cADN de hNav1.5.
 2. Kv4.3; examinado por medio de una fijación de membranas de células completas utilizando células CHO que expresaban corrientes hKv4.3, transfectadas establemente con cADN heterólogo de Kv4.3.
 - 60 3. Kv4.3; examinado por medio de una fijación de membranas de células completas utilizando células HEK293 que expresaban corrientes hERG, transfectadas establemente con cADN de hERG heterólogos.
 - 65 4. Kir3.1/3.4; examinada por medio de una fijación de membranas de células completas utilizando células HEK293 que expresaban corrientes rKir3.1/3.4, transfectadas establemente con cADN heterólogo rKir3.1 y rKir3.4.

5. KCNQ1; examinado por medio de una fijación de membranas manual de células completas utilizando células CHO que expresaban corrientes hKCNQ1/hmink, transfectadas establemente con cADN heterólogo de hKCNQ1/hmink.
6. Kir2.1; examinado por medio de una fijación de membranas manual de células completas utilizando células HEK293 que expresaban corrientes hKir21, transfectadas establemente con cADN heterólogo de hKir2.1.
7. Cav1.2; examinado utilizando células GH3 o células HEK293 que expresaban corrientes hCav1.2, transfectadas establemente con cADN heterólogo de hCav1.2.

[0104] Las tasas de selectividad para Kv1.5 en comparación con los canales iónicos mencionados anteriormente se muestran a continuación:

Canal de ion	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 I_{Kur} en el aislamiento de miocitos disociados auriculares humanos de miocitos auriculares humanos

[0105] Especímenes de apéndices auriculares humanos (derechos e izquierdos) fueron obtenidos de pacientes que experimentaron una variedad de procedimientos quirúrgicos cardiacos. El tejido fue obtenido de pacientes que dieron consentimiento en el Papworth Hospital NHS Trust, Cambs, UK. Después de la aprobación del Comité local de aprobación ética de investigación. El aislamiento mecano-enzimático de los miocitos se realizó utilizando un protocolo modificado tal como se describió por Wang et al. (1993) y Dobrev et al. (2005). Los miocitos aislados fueron suspendidos en una solución modificada 'Krafte-brühe' (KB) hasta su uso.

Sistema de registro

[0106] Los miocitos fueron colocados en una cámara de registro de un volumen pequeño con una base cubreobjetos de vidrio, montada en la plataforma de un microscopio invertido. Durante el experimento, la célula de interés fue perfundida constantemente con una solución del bañador entregada por medio de una cánula colocada cerca de la célula para permitir un control del entorno de la solución extracelular. Las lecturas de la fijación de membranas de células completas de las corrientes de las membranas fueron hechas utilizando un amplificador HEKA EPC-9/10 después de la formación del sello de Gigaohm entre el electrodo del parche y el miocito. Las pipetas de vidrio del parche fueron jaladas del vidrio de borosilicato. Sólo miocitos estriados en forma de varas fueron seleccionados para su uso. La capacidad y la resistencia de las series se compensó utilizando el software Pulse. Los comandos de fijación del voltaje se generaron utilizando el software Pulse y la información fue registrada en el disco duro de una computadora. La sustracción por filtraciones no se realizó y las células con filtraciones significativas fueron rechazadas. Se realizaron los experimentos a la temperatura del cuarto. Para minimizar la contaminación de otras corrientes iónicas, las soluciones experimentales contenían 10mM de cloruro de tetraethylamonio (IK), 100 nM de atropina (IK,ACh), 200 microM de CdCl₂ (ICa,L; e ICl,Ca), 0.5 mM de BaCl₂ (IKI e IKACH). Se utilizaron bloqueadores en una concentración en la cual se estima que no afectarían a IKur. La corriente de sodio (INa) fue suprimida usando un bañador que se basaba en cloruro de colina. El paso de despolarización del voltaje se aplicó cada 10 segundos para obtener una corriente de potasio hacia fuera compuesta de un componente transitorio y sostenido. La corriente sostenida sensible a 300 microM 4-AP fue definida como la corriente rectificadora retrasada ultrarrápida, IKur.

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

5

Abreviaciones

[0107]

10

HGNC	Comité de Nomenclaturas Genéticas HUGO
Kv(ur)	Rectificador Retrasado Ultrarrápido Cardíaco
15 CHO	Células de Ovarios de Conejillos de Indias Chinos
IP3	Trifosfato de inositol
20 CRAC	Corriente de Ca ²⁺ de liberación activada por Ca ²⁺
DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
DMSO	Sulfóxido de Dimetilo
25 FCS	Suero Fetal de Ternero
EBSS	Solución Salina Balanceada de Earl
30 WCPC	Fijación de Membranas de Células Completas
HEK293	Células Embrionarias Humanas 293 de Riñón

REFERENCIAS

35

[0108]

Herbert, "General principles of the structure of ion channels" ("Principios generales de la estructura de los canales iónicos"), Am. J. Med, 104, 87-98, 1998.

40

Armstrong y Hille, "Voltage-gated ion channels and electrical excitability" ("Canales iónicos vinculados con voltaje y la excitabilidad eléctrica"), Neuron (Neurona), 20, 371-380, 1998.

45

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 (Unión Internacional de Farmacología). XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels (Compendio de canales iónicos vinculados con voltaje: canales de potasio). Pharmacol Rev. 2003 Dec;55(4):583-6.

55

Shieh et al. "Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities" ("Canales de potasio: defectos moleculares, enfermedades y oportunidades terapéuticas"), Pharmacol Rev, 52(4), 557-594, 2000.

60

Ford et al. "Potassium Channel: Gene Family, Therapeutic Relevance, High-Throughput Screening Technologies and Drug Discovery" ("Canal de Potasio: Familia Genética, Relevancia Terapéutica, Tecnologías de Detección de Alto Caudal y Descubrimiento de Medicamentos"), Prog Drug Res, 58, 133-168, 2002.

65

Brendel y Peukert 'Blockers of the Kv1.5 Channel for the Treatment of Atrial Arrhythmias' ('Bloqueadores del Canal Kv1.5 para el Tratamiento de Arritmias Auriculares'), Expert Opinion in Therapeutic Patents (Opinión

Experta en Patentes Terapéuticas), 12 (11), 1589-1598 (2002).

- 5 Wang et al., "Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents" ("Corriente hacia afuera inducida por una despolarización sostenida en los miocitos auriculares humanos. Evidencia para una nueva corriente K⁺ rectificadora retrasada similar a las corrientes de canales clonados de Kv1.5"), *Circ Res*, 73, 1061-1076, 1993.
- 10 Fedida et al., "Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K⁺ channel current" ("Identidad de una nueva corriente rectificadora retrasada del corazón humano con una corriente de canal clonado K⁺"), *Circ Res*, 73, 210-216, 1993.
- 15 Feng et al., "Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in cultured adult human atrial myocytes" ("Oligodeoxinucleotidos antisentido dirigidos en contra del ARNm de Kv1.5 inhiben específicamente a la corriente rectificadora retrasada ultrarrápida K⁺ en miocitos auriculares humanos adultos cultivados"), *Circ Res*, 80, 572-579, 1997.
- 20 Amos et al., "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes" ("Diferencias entre corrientes hacia afuera y miocitos ventriculares subepicárdicos"), *J Physiol*, 491, 31-50, 1996.
- 25 Li et al., "Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes" ("Evidencia para dos componentes de la corriente rectificadora retrasada K⁺ en miocitos ventriculares humanos"), *Circ Res*, 78, 689-696, 1996.
- 30 Nattel, 'Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management?' ('Implicaciones terapéuticas de mecanismos de fibrilación auriculares: ¿pueden las ideas ser utilizadas para mejorar la administración de AF?') *Cardiovascular Research (Investigación Cardiovascular)*, Volumen 54, ejemplar 2, 347-360, 2002.
- 35 Courtemanche et al., "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model" ("Objetivos iónicos para la terapia con medicamentos y la reestructuración eléctrica inducida por fibrilación: ideas que provienen de una modalidad matemática"), *Cardiovasc Res*, 42(2), 477-489, 1999.
- 40 Nattel et al., "Cardiac ultrarapid delayed rectifiers: a novel potassium current family of functional similarity and molecular diversity" (Rectificadoras retrasadas ultra rápidas cardiacas: una nueva familia de corrientes de potasio de similitud funcional y diversidad molecular"), *Cell Physiol Biochem*, 9(4-5), 217-226, 1999.
- 45 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 (Efectos electrofisiológicos y antiarrítmicos de los nuevos bloqueadores de canales I (Kur), S9947 y S20951, en aurículas de cerdo izquierdo versus derecho in vivo en comparación con los bloqueadores de I (Kr) dofetilida, azimilida, d, l-sotalol e ibutilida). *Naurlyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002 Nov;366(5):482-7.
- 50 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 (Efectos del nuevo bloqueador de canales de K (+) AVE0118 en cerdos anestesiados). *Cardiovasc Res*. Nov 1;60(2):298-306, 2003.
- 55 Colatsky et al., "Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias" ("Especificidad de canales en la acción de medicamentos antiarrítmicos. Mecanismo de bloqueador del canal de potasio y su rol para suprimir y agravar arritmias cardiacas"), *circulación*, 82(6), 2235-2242, 1990.
- 60 Feng et al., "Effects of class III antiarrhythmic drugs on transient outward and ultra-rapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes" ("Efectos de los medicamentos antiarrítmicos de clase III en corrientes rectificadoras retrasadas ultra rápidas y hacia fuera en miocitos auriculares humanos"), *J Pharmacol Exp Ther*, 281(1), 384-392, 1997.
- 65

- 5 Wang et al., "Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes" ("Efectos de flecainida, quinidina, y 4-aminopiridina en corrientes rectificadoras retrasadas ultra rápidas y hacia fuera en miocitos auriculares humanos"), *J Pharmacol*, 272(1), 184-196, 1995.
- 10 Malayev et al., "Mechanism of clofilium block of the human Kv1.5 delayed rectifier potassium channel" ("Mecanismo de bloqueo de clofilio del canal de potasio rectificador retrasado de Kv1.5 humano"), *Mol Pharmaco*, 147(1), 198-205, 1995.
- 15 Godreau et al., "Mechanisms of action of antiarrhythmic agent bertosamil on hKv1.5 channels and outward potassium current in human atrial myocytes" ("Mecanismos de acción del agente antiarrítmico vertosamil en canales hKv1.5 y corrientes de potasio hacia fuera en miocitos auriculares humanos"), *J Pharmacol Exp Ther* 300(2), 612-620, 2002.
- 20 Matsuda et al., "Inhibition by a novel anti-arrhythmic agent, NIP-142, of cloned human cardiac K⁺channel Kv1.5 current" ("Inhibición por medio de un nuevo agente antiarrítmico, NIP-142, de una corriente Kv1.5 de un canal K⁺ cardiaco humano clonado"), *Life Sci*, 68, 2017-2024, 2001.
- 25 Bachmann et al., "Characterization of a novel Kv1.5 channel blocker in *Xenopus* oocytes, CHO cells, human and rat cardiomyocytes" ("Caracterización de un nuevo bloqueador de canal Kv1.5 en ovocitos *Xenopus*, en células CHO, y en cardiomiocitos humanos y de rata"), *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 364(5), 472-478, 2001.
- 30 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 (Identificación, síntesis y actividad de bloqueadores nuevos del canal de potasio Kv1.5 vinculado con voltaje). *J Med Chem*. Feb 13;46(4):486-98, 2003.
- 35 Xu & Xu, "The expression of arrhythmic related genes on *Xenopus* oocytes for evaluation of class III antiarrhythmic drugs from ocean active material" ("La expresión de genes arrítmicos relacionados en ovocitos de *Xenopus* para la evaluación de medicamentos antiarrítmicos de clase III a partir de material activo del océano"), *Yi Chuan Xue Bao*, 27(3), 195-201, 2000.
- 40 Katada et al, 'Cytotoxic effects of NSL-1406, a new thienopyrimidine derivative, on leukocytes and osteoclasts.' ('Efectos citotóxicos de NSL-1406, un nuevo derivado de tienopirimidina, en leucocitos y osteoclastos.') *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 797-802, 1999.
- 45 Stewart et al, 'Discovery of inhibitors of cell adhesion molecule expression in human endothelial cells. 1. Selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin expression' ('Descubrimiento de inhibidores de expresión de moléculas de adherencia en células endoteliales humanas. 1. Inhibición selectiva de las expresiones de ICAM-1 y de E-selectina'), *J. Med. Chem.*, 44, 988-1002, 2001.
- 50 Hozien et al, 'Synthesis and application of some new thienopyrimidine derivatives as antimicrobial agents' ('Síntesis y aplicación de algunos nuevos derivados de tienopirimidina como agentes antimicrobianos'), *comunicaciones sintéticas*, 26(20), 3733-3755, 1996.
- 55 Ismail et al., 'Synthesis and antimicrobial activity of some tetramethylenethienopyrimidine derivatives' ('Síntesis y actividad antimicrobiana de algunos derivados de tetramilenetienopirimidina'), *Farmaco*, 50(9), 611-616, 1995.
- 60 Konno et al., 'Synthesis of thienopyrimidine derivatives and their antifungal activities' ('Síntesis de derivados de tienopirimidina y sus actividades fungicidas'), *Yakugaku Zasshi*, 109(7), 464-473, 1989.
- Ram et al., 'Thienopyrimidines as potential chemotherapeutic agents II' ('Tienopirimidinas como agentes quimioterapéuticos potenciales II'), *J. Het. Chem.*, 18(7), 1277-1280, 1981.
- 65 Ram et al., 'Thienopyrimidines as potential chemotherapeutic agents' ('Tienopirimidinas como agentes quimioterapéuticos potenciales'), *Archiv der Pharmazie*, 312(1), 19-25, 1979.

- 5 Shehata et al., 'Synthesis, antitumour and anti-HIV-1 testing of certain thienopyrimidine, thienoimidazopyrimidine and thienothiazine derivatives' ('Síntesis, pruebas antitumorales y anti VIH-1 de ciertos derivados de tienopirimidina, tienoimidazopirimidina y tienotiazina') Med. Chem. Res., 6(3), 148-163, 1996.
- 10 Moneer et al, 'Reaction of 30amino and 4-hydrazino-5,6-tetramethylenethienopyrimidine derivatives with azlactones' ('Reacción de derivados de 30amino y 4-hidracino-5,6-tetrametilenetienopirimidina con azlactonas'), Egyptian Journal of Pharm. Sci. (Revista Egipcia de Ciencia Farmacológica), 34 (4-6), 599-609, 1994.
- 15 Jordis et al., '7,9-Dideaza-9-thiaadenines (4-aminothieno[2,3-d]pyrimidines) as potential anticytokinins' ('7,9-Dideaza-9-tiaadeninas (4-aminotieno[2,3-d]pirimidinas) como anti citoquininas potenciales') Vestnik Slovenskega Kemijskega Drustva , 33(3), 217-38, 1986.
- 20 Noravyan et al., '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' ('Síntesis y actividad anti convulsiva de 4-alquil o (arilo) amino-6,6-dimetil-5,6-dihidro-8H-pirano(o tiopirano)[3,4-b]tieno[5,4-d]pirimidinas') Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 11(9), 38-42, 1977.
- 25 Hosni et al., 'Thienopyrimidines II: synthesis of newer thieno[2,3-d]pyrimidines and their quaternized derivatives with molluscicidal activity' ('Tienopirimidinas II: síntesis de derivados más nuevos de tieno[2,3-d]pirimidinas y sus derivados cuaternizados con actividad moluscicida') Acta Poloniae Pharmaceutica, 56(1) 49-56, 1999.
- 30 Munchof et al., 'Design and SAR of thienopyrimidine and thienopyridine inhibitors of VEGFR-2 kinase activity' ('Diseño y SAR de los inhibidores tienopirimidina y tienopiridina de la actividad de la quinasa VEGFR-2'). Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (Cartas de Química Bio-orgánica y medicinal), 14(1), 21-24, 2004.
- 35 Dobrev et al., 'The G protein-gated potassium current IK_{ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation.' ('La corriente IK de potasio vinculada con proteínas G, ACh es constitutivamente activa en pacientes con fibrilaciones auriculares crónicas'), circulación, 112(24):3697-706, 2005.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

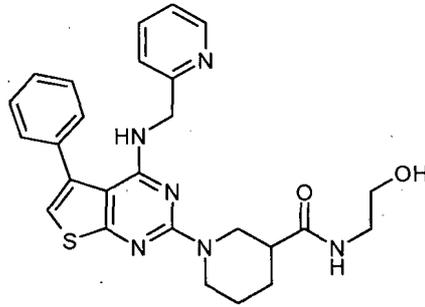
Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (Ia)

5

10

15



(Ia)

20

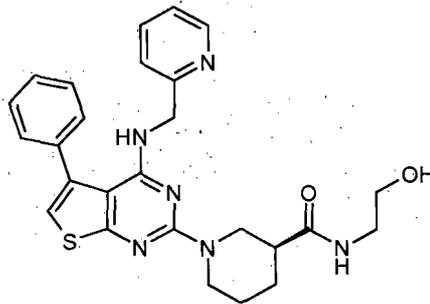
o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación uno, donde el compuesto es de la fórmula (Ib)

25

30

35



(Ib).

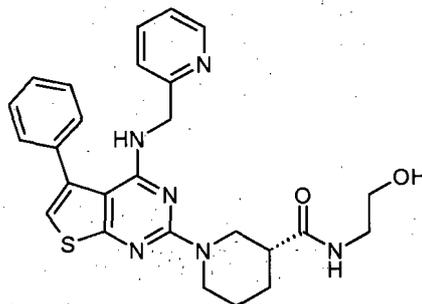
40

3. El compuesto de la reivindicación uno, donde el compuesto es de la fórmula (Ic)

45

50

55



(Ic).

60

4. El compuesto de la reivindicación uno, donde el compuesto de la fórmula (Ia) comprende una mezcla de compuestos de las fórmulas (Ib) e (Ic).

60

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto de la fórmula (Ia) comprende una mezcla racémica de los compuestos de las fórmulas (Ib) e (Ic).

65

6. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto de la fórmula (Ia) comprende un exceso enantioamérico del compuesto de la fórmula (Ib).

7. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto de la fórmula (Ia) comprende un exceso enantiomérico del compuesto de la fórmula (Ic).
- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones de la uno a las 7 y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 9. Un compuesto composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones de la uno a la 8 para su uso en terapias.
- 10 10. Un compuesto composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones de la uno a la 8 para su uso en la inhibición de canales de potasio.
- 15 11. El compuesto composición tal como se reivindicó en la reivindicación 10, donde el compuesto de la composición es para su uso en el tratamiento o prevención de arritmias.
- 15 12. El uso de un compuesto tal como se declaró en cualquiera de las reivindicaciones 1 a las 7 para la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de canales de potasio.
- 20 13. El uso de la reivindicación 12 donde el medicamento es para su uso en el tratamiento o prevención de arritmias.