



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 860**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4436** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06762350 .4**  
96 Fecha de presentación : **03.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1915150**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **Utilización de derivados de tienopiridina como activadores AMPK y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **18.08.2005 EP 05291753**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.05.2011**

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Hallakou-Bozec, Sophie;**  
**Charon, Christine;**  
**Hock, Bjoern y**  
**Poeschke, Oliver**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 860 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).

## DESCRIPCIÓN

Utilización de derivados de tienopiridina como activadores ampk y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Campo de la invención

- 5 La presente invención hace referencia a los derivados de tienopiridina que son activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). La invención también hace referencia a la preparación y utilización de estas tienopiridinas para el tratamiento de enfermedades como la diabetes, el síndrome metabólico y la obesidad.

Antecedentes e introducción a la invención

10 La AMPK es muy conocida como sensor y regulador de la homeostasis de energía celular (Hardie, D. G. and Hawley, S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" [Proteína quinasa activada por AMP: la hipótesis de carga de energía nuevamente bajo análisis], *Bioassays*, 23, 1112, (2001), Kemp, B.E. et al., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", *Biochem. Soc. Transactions*, 31, 162 (2003)). La activación alostérica de esta quinasa debido a los crecientes niveles de AMP ocurre en estados de reducción de energía celular. La fosforilación resultante de serina/treonina de las enzimas diana produce una adaptación del metabolismo celular al estado de baja energía. El efecto neto de los cambios inducidos por la activación AMPK es la inhibición de los procesos que consumen ATP y la activación de las vías generadoras de ATP, y por lo tanto la regeneración de las reservas de ATP. Entre los ejemplos de sustratos de AMPK se incluyen acetil-CoA-carboxilasa (ACC) y HMG-CoA reductasa (Carling D. et al., "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis" [Una cascada de proteína quinasa bicíclica común inactiva las enzimas reguladoras de la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol], *FEBS Letters*, 223, 217 (1987)). La fosforilación y por lo tanto la inhibición de ACC conduce a una disminución en las síntesis de ácidos grasos (que consume ATP) y al mismo tiempo a un aumento en la oxidación de ácidos grasos (que genera ATP). La fosforilación y la resultante inhibición de la HMG-CoA reductasa produce una disminución en la síntesis de colesterol. Otros sustratos de AMPK incluyen lipasa sensible a hormonas. (Garton, A. J. et al., "Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism" [Fosforilación de lipasa sensible a hormona bovina por la proteína quinasa activada por AMP. Un posible mecanismo antilipolítico], *Eur. J. Biochem.*, 179, 249, (1989)), glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Muoio D. M. et al., "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target" [Quinasa activada por AMP regula recíprocamente la síntesis de triacilglicerol y la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculos: evidencia de que sn-glicerol-3-fosfato aciltransferasa es una diana novedosa], *Biochem. J.*, 338, 783, (1999)), malonil-CoA descarboxilasa (Saha A. K. et al., "Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside" [Activación de malonil-CoA descarboxilasa en músculos esqueléticos de ratas mediante contracción y activador 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1-β-D-ribofuranosida de la proteína quinasa activada por AMP], *J. Biol. Chem.*, 275, 24279, (2000)), y factor nuclear de hepatocito 4-α (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor-4α involved in type-1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase" [El factor nuclear 4α de hepatocito en diabetes tipo 1 de inicio en la adultez del joven es una diana novedosa de la proteína quinasa activada por AMP], *Diabetes*, 50, 1515, (2001)), algunos de los cuales son potenciales dianas farmacológicas para los componentes del síndrome metabólico. Otros procesos que se creen están regulados mediante la activación de AMPK, pero para los cuales no se han identificado aún los sustratos AMPK exactos, incluyen la estimulación del transporte de glucosa en los músculos esqueléticos y la regulación expresiva de genes clave en el metabolismo de los ácidos grasos y de la glucosa en el hígado (Hardie D. G. and Hawley S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" [Proteína quinasa activada por AMP: la hipótesis de carga de energía nuevamente bajo análisis], *Bioassays*, 23, 1112, (2001), Kemp B. E. et al., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator" [Proteína quinasa activada por AMP, súper regulador metabólico], *Biochem. Soc. Transactions*, 31, 162, (2003), Musi N. y Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes" [Enfoque en la proteína quinasa activada por AMP para el tratamiento de la diabetes tipo 2], *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 119, (2002)). Por ejemplo, tras la estimulación AMPK se ha encontrado una expresión reducida de glucosa-6-fosfatasa (Lochhead P. A. et al., "5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase" [5-aminoimidazol-4-carboxamida ribosida imita los efectos de la insulina en la expresión de 2 genes gluconeogénicos claves PEPCK y glucosa-6-fosfatasa], *Diabetes*, 49, 896, (2000)), una enzima clave para la producción de glucosa hepática y SREBP-1c (Zhou G. Et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action" [Rol de la proteína quinasa activada por AMP en el mecanismo de acción de la metformina], *The J. of Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001)), un factor clave de transcripción lipogénico.

Más recientemente la inserción de AMPK en la regulación, no sólo del metabolismo celular, sino también del metabolismo energético de todo el cuerpo se ha hecho evidente. Se ha demostrado que la hormona leptina derivada

del adipocito conduce a una estimulación de AMPK y por lo tanto a un aumento en la oxidación de ácidos grasos en los músculos esqueléticos (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase" [La leptina estimula la oxidación de ácidos grasos mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP], *Nature*, 415, 339, (2002)). Se ha demostrado que la adiponectina, otra hormona derivada de los adipocitos, que tiende a mejorar el metabolismo de lípidos y carbohidratos, estimula la AMPK en el hígado y los músculos esqueléticos (Yamauchi T. et al., "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase" [La adiponectina estimula la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP], *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002), Tomas E. et al., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP- activated protein kinase activation" [Oxidación de grasa a nivel muscular y transporte de glucosa mejorados por el dominio globular ACRP30: inhibición de acetil-CoA carboxilasa y activación de la proteína quinasa activada por AMP], *PNAS*, 99, 16309,(2002)). La activación de AMPK en estas circunstancias parece ser independiente de los crecientes niveles de AMP celular, y deberse en cambio a la fosforilación de una o más quinastas anteriores que aún no han sido identificadas.

Basados en el conocimiento de las consecuencias de la activación AMPK mencionadas con anterioridad, se esperarían profundos efectos beneficiosos de la activación AMPK *in vivo*. En el hígado, la expresión reducida de las enzimas gluconeogénicas reduciría la producción de glucosa hepática y mejoraría la homeostasis general de la glucosa, y la inhibición directa y/o expresión reducida de las enzimas claves en el metabolismo de lípidos producirían una reducción en la síntesis de ácidos grasos y colesterol y una mayor oxidación de ácidos grasos. La estimulación AMPK en músculos esqueléticos aumentaría la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con un consecuente mejoramiento de la homeostasis de la glucosa y, debido a una reducción en la acumulación del triglicérido intramiocito, producirían una acción mejorada de la insulina. Finalmente, el aumento de consumo de energía debería generar un descenso en el peso corporal. Se espera que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico reduzca significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Varios estudios en roedores respaldan esta hipótesis (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1(beta)-D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats" [Efecto de la infusión de 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1(beta)-D-ribofuranosida sobre el metabolismo de la glucosa *in vivo* en ratas Zucker delgadas y obesas], *Diabetes*, 50,1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole- 4- dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice" [Tratamiento con 5-aminoimidazol-4-dicarboxamida ribonucleósido mejora la homeostasis de la glucosa en ratones (ob/ob) con diabetes resistente a la insulina], *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations" [El tratamiento agudo y crónico de ratones ob/ob y db/db con AICAR reduce las concentraciones de glucosa en sangre], *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome" [La administración de AICAR a largo plazo reduce perturbaciones metabólicas y disminuye la presión sanguínea en ratas que muestran características del síndrome de resistencia a la insulina], *Diabetes*, 51, 2199, (2002)). Hasta hace poco, la mayoría de los estudios *in vivo* empleaban el activador de AMPK AICAR, un precursor de ZMP, permeable a la células. El ZMP actúa como imitador intracelular de AMP y cuando se acumula en niveles suficientemente altos, es capaz de estimular la actividad AMPK. (Corton J. M. et al., "5-Aminoimidazole-4- carboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP- activated protein kinase in intact cells?" [5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleósido: ¿un método específico para activar la proteína quinasa activada por AMP en células intactas?], *Eur. J. Biochem.*, 229, 558, (1995)). Sin embargo, ZMP también actúa como un imitador de AMP en la regulación de otras enzimas, y por lo tanto no es un activador de AMPK específico (Musi N. and Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes"[Enfoque en la proteína quinasa activada por AMP para el tratamiento de la diabetes tipo 2], *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 119 (2002)). Varios estudios *in vivo* han demostrado tener efectos beneficiosos tanto en la administración crónica como aguda de AICAR en modelos roedores de obesidad y diabetes tipo 2 (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1β-D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats" [Efecto de la infusión de 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1β-D-ribofuranosida *in vivo* sobre el metabolismo de la glucosa *in vivo* en ratas Zucker delgadas y obesas], *Diabetes*, 50,1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole- 4- dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulinresistant diabeted (ob/ob) mice" [El tratamiento con 5-aminoimidazol-4-dicarboxamida ribonucleósido mejora la homeostasis de la glucosa en ratones (ob/ob) con diabetes resistente a la insulina], *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations" [El tratamiento agudo y crónico de ratones ob/ob y db/db con AICAR reduce las concentraciones de glucosa en sangre], *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome" [La administración de AICAR a largo plazo reduce perturbaciones metabólicas y disminuye la presión sanguínea en ratas que muestran características del síndrome de resistencia a la insulina], *Diabetes*, 51, 2199, (2002)). Por ejemplo, la administración de AICAR durante 7 semanas en la rata Zucker (fa/fa) obesa produce una reducción en los triglicéridos presentes en el plasma y ácidos grasos libres, un aumento del colesterol HDL y una normalización del metabolismo de la glucosa según se examina con una prueba de tolerancia a la glucosa oral (Minokoshi Y. et al.,

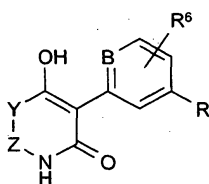
"Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase" [La leptina estimula la oxidación de ácidos grasos mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP], *Nature*, 415, 339, (2002)). En ambos ratones ob/ob y db/db, la administración de AICAR durante 8 días reduce la glucosa en sangre en un 35% (Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations" [El tratamiento agudo y crónico de ratones ob/ob y db/db con AICAR reduce las concentraciones de glucosa en sangre], *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002)). Además de AICAR, recientemente se descubrió que el fármaco para la diabetes metformina puede activar la AMPK *in vivo* en altas concentraciones (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action" [Rol de la proteína quinasa activada por AMP en el mecanismo de acción de la metformina], *The J. of Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001), Musi N. et al., "Metformin increases AMP activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes" [La metformina aumenta la actividad de la proteína quinasa activada por AMP en músculos esqueléticos de sujetos con diabetes tipo 2], *Diabetes*, 51, 2074, (2002)), aunque debe determinarse en qué medida su acción antidiabética se basa en esta activación. Así como con la leptina y adiponectina, el efecto estimulante de la metformina es indirecto mediante la activación de una quinasa anterior (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action" [Rol de la proteína quinasa activada por AMP en el mecanismo de acción de la metformina], *The J. of Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001)). Además de la intervención farmacológica, en los últimos años se han desarrollado varios modelos de ratón transgénico, y los resultados iniciales comienzan a estar disponibles. La expresión de AMPK negativa dominante en los músculos esqueléticos de ratones transgénicos ha demostrado que el efecto de AICAR sobre la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de AMPK (Mu J. et al., "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle" [Un rol de la proteína quinasa activada por AMP en el transporte de glucosa regulado por contracción e hipoxia en músculos esqueléticos], *Molecular Cell*, 7, 1085, (2001)), y por ello posiblemente no sea causado por efectos ZMP no específicos. Estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir más las consecuencias de la activación AMPK. Se espera que la activación farmacológica de AMPK será beneficiosa para el síndrome metabólico debido al metabolismo mejorado de glucosa y lípidos y a una reducción en el peso corporal. Para determinar que un paciente tiene síndrome metabólico deben cumplirse tres de los cinco criterios detallados a continuación: presión sanguínea elevada sobre 130/85 mmHg, glucosa en sangre en ayunas por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal de más de 40" (en hombres) o 35" (en mujeres) de circunferencia de cintura y cambios de lípidos en sangre que se definen como un aumento en los triglicéridos por encima de 150 mg/dl o una disminución del colesterol HDL por debajo de los 40 mg/dl (en hombres) o 50 mg/dl (en mujeres). Por lo tanto, los efectos combinados que podrían alcanzarse mediante la activación de AMPK en un paciente con síndrome metabólico que cumpla con los criterios aumentaría el interés de esta diana.

La estimulación de AMPK ha demostrado estimular la expresión de la proteína desacopladora 3 (UCP3) en músculos esqueléticos (Zhou M. et al., "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase" [Expresión de 3 (UCP3) en músculos esqueléticos: efectos del ejercicio, la hipoxia y la proteína quinasa activada por AMP], *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, E622, (2000)) y por lo tanto podrían ser una manera de prevenir el daño de especies reactivas del oxígeno. Se ha probado que la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) se activa mediante la fosforilación mediada por la AMPK (Chen Z.-P., et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase" [Fosforilación de la NO sintasa endotelial por la proteína quinasa activada por AMP], *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), por lo tanto la activación de la AMPK puede utilizarse para mejorar los sistemas circulatorios locales.

Además del AICAR y sus derivados, se han descrito otros activadores de AMPK (WO 2005/928464, US 2005/038068, WO 2004/043957).

#### Descripción de la invención

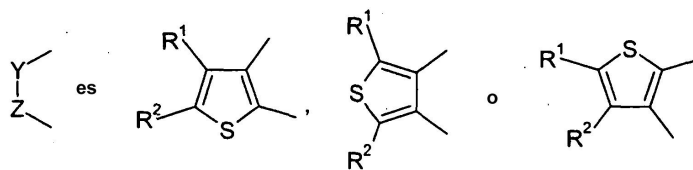
La patente estadounidense US 5,602,144 describe y reivindica nuevos derivados de tienopiridina como compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Se ha descubierto que estos compuestos y algunos nuevos análogos son activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK, por sus siglas en inglés) y por lo tanto son útiles para el tratamiento de trastornos tales como diabetes, síndrome metabólico y obesidad. La invención hace referencia a la utilización de los compuestos descritos en US 5,602,144, incorporada a la presente, y de ciertos nuevos derivados de tienopiridina, dichos compuestos conocidos y nuevos son de la fórmula (I):



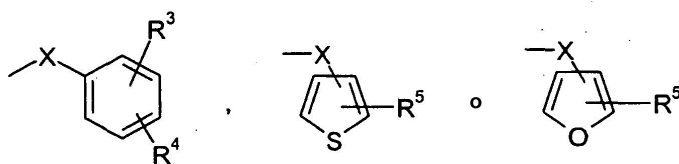
(I)

en la cual

B es CH o N,



R es H,



- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno del otro, representan H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, halógeno o

junto con un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, con n = 1 a 4,

- 10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente uno del otro, representan H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi lineal o ramificado, halógeno, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR' donde R' es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo lineal o ramificado, NHR'', N(R'')<sub>2</sub>, donde R'' es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, anilino opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o benzoilo opcionalmente sustituido,

R<sup>5</sup> es H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, o halógeno,

R<sup>6</sup> es H o halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo,

X es -CH<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -S-, -NH-, o -NR'''-, donde R''' es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado,

- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, trastornos relacionados y obesidad.

- 20 Dado que estos compuestos pueden tener centros asimétricos, la presente invención se orienta no sólo a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a estereoisómeros y diastereoisómeros individuales, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables y/o útiles de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo sales de adición de ácido. La presente invención también incluye óxidos, y solvatos, y formas tautoméricas finales. La presente invención también abarca profármacos de compuestos de la fórmula (I).

- 25 Los ácidos que se utilizan para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables son ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales resultantes son por ejemplo hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, hidrogenosulfatos, dihidrógeno-fosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, trifluoroacetatos, 2-naftaleno-sulfonatos, *para*-toluenosulfonatos.

La invención también hace referencia a sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas. Las sales resultantes son por ejemplo sales de sodio, sales de potasio, sales de litio.

La invención también hace referencia a sales utilizadas para la resolución quiral de los racematos.

- 30 Como ejemplos pueden utilizarse los siguientes ácidos quirales: (+)-D-di-O-benzoiltartárico, (-)-L-di-O-benzoiltartárico, (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, (R)-(+)-málico, (S)-(-)-málico, (+)-canfórico, (-)-canfórico, R(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilhidrogenofosfónico, (+)-camfánico, (-)-camfánico, (S)-(+)-2-fenilpropiónico, (R)-(+)-2-fenilpropiónico, D-(-)-mandélico, L-(+)-mandélico, D-tartárico, L-tartárico, o una mezcla de éstos.

El término "profármaco" tal como se utiliza en la presente patente hace referencia a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia "farmacológica" (un compuesto biológicamente activo) como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, y/o una reacción o reacciones químicas metabólicas. Los profármacos estándares se forman utilizando grupos unidos a funcionalidad, por ejemplo, HO-, HS-, HOOC-, R<sub>2</sub>N-, asociados con el activador de AMPK, que se dividen *in vivo*. Los profármacos estándares incluyen, pero no se limitan a, ésteres de carboxilato donde el grupo es alquilo, arilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcocarboniloxialquilo y ésteres de hidroxilo, tiol y aminas donde el grupo unido es un grupo acilo, un alcocarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los profármacos deben ser sometidos a algún tipo de transformación química para producir el compuesto que es biológicamente activo o un precursor del compuesto biológicamente activo. En algunos casos, el profármaco es biológicamente activo, usualmente menos que el fármaco en sí, y sirve para mejorar la eficacia o seguridad a través de biodisponibilidad oral, vida media farmacodinámica mejoradas, etc.

Conforme a la presente invención y tal como se utiliza en la presente patente, los siguiente términos se definen con los siguientes significados, salvo que se especifique lo contrario.

15 El término "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado" hace referencia a grupos alifáticos saturados que incluyen grupos de cadena recta o ramificada. Los grupos alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos apropiados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo.

El término "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquilo lineal o ramificado" hace referencia a ciclopropilo o ciclobutilo.

20 El término "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo lineal o ramificado" hace referencia a grupos alquilo-C(=O) alifáticos saturados que incluyen grupos de cadena recta o ramificada. Los grupos alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo apropiados incluyen acetilo, propanoil, butanoil, pentanoil, hexanoil, isobutiril.

El término "halógeno" hace referencia a Cl, Br, I, F.

25 El término "opcionalmente sustituidos" o "sustituidos" incluye grupos sustituidos por uno a cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, alicíclico inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ariloxi inferior, perhaloalkoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, azido, amino, guanidino, amidino, halo, alquiltio inferior, oxo, acilalquilo, ésteres de carboxi, carboxilo, -carboxamido, nitro, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, fosfono, sulfonilo, -carboxamidoalquilarilo, -carboxamidoarilo, hidroxilalquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi-, aminocarboxamidoalquil-, ciano, alcioxialquilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi, y arilalquiloalquilo.

30 El objeto subyacente de la invención fue descubrir compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden ser utilizados para preparar medicamentos.

Conforme a una realización de la invención, se encontró que los compuestos de la fórmula (I), y sus sales fisiológicamente inofensivas, poseen propiedades farmacológicas valiosas. Son capaces de activar la AMPK y por lo tanto son apropiadas para el tratamiento de trastornos regulados por la activación de AMPK.

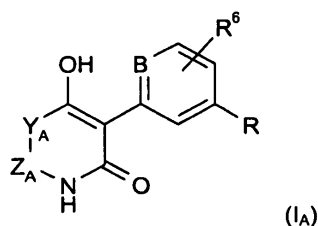
35 Los compuestos son particularmente apropiados para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad.

Por lo tanto, los compuestos pueden utilizarse como compuestos medicinales activos en medicina veterinaria y humana. Además, son apropiados como intermediarios para la preparación de otros compuestos que tienen propiedades valiosas.

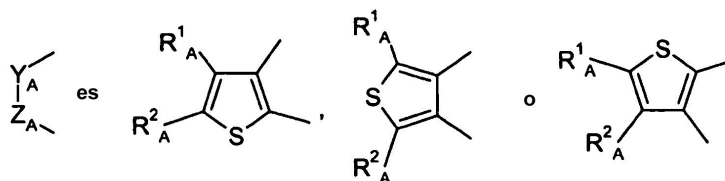
40 Como se ha mencionado con anterioridad, los compuestos de la fórmula (I) abarcan compuestos conocidos a partir de la memoria US 5,602,144, y nuevos compuestos.

45 La presente invención hace referencia por lo tanto a tales nuevos compuestos de la fórmula (I<sub>A</sub>) e (I<sub>C</sub>), como se define a continuación, todos los compuestos revelados en la memoria US 5,602,144, junto con compuestos de la fórmula (I<sub>A</sub>) e (I<sub>C</sub>), que forman el grupo completo de compuestos de la fórmula (I), tal como se ha definido con anterioridad.

Por lo tanto, la presente invención también hace referencia a compuestos de la fórmula (I<sub>A</sub>):



en los cuales



5 en donde  $R^1_A$  y  $R^2_A$ , independientemente uno del otro, representan  $(C_1-C_4)$ cicloalquilo o  $(C_1-C_4)$ cicloalquil( $C_1-C_4$ )alquilo, o junto con un grupo  $-(CH_2)_n-$ , con  $n = 1$  a  $4$ ,

B, R,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y X son como se ha definido con anterioridad en la fórmula (I),

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como nuevos compuestos, la presente invención también hace referencia a los compuestos de la fórmula (Ic):

10 en la cual

$R^6$  es  $(C_1-C_4)$  alquilo lineal o ramificado,  $(C_1-C_4)$ cicloalquilo o  $(C_1-C_4)$ cicloalquil( $C_1-C_4$ ) alquilo,

B, -Y-Z-, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y X son como se definen con anterioridad en la fórmula (I),

y sus sales farmacéuticamente aceptables sin incluir 4-hidroxi-5-(2-metilfenil)-tieno[2,3-b]piridina-6(7H)-ona.

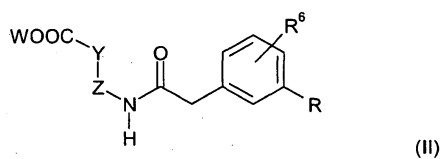
15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a las diferentes sales obtenidas a partir de la reacción de compuestos (IA) a (Ic) con ácidos o bases como se reveló previamente para los compuestos de la fórmula (I). Estas sales también incluyen sales útiles para la resolución quiral de los racematos.

20 La presente invención también abarca los isómeros de los compuestos (IA) a (Ic), tal como se ha definido con anterioridad. El término "isómero" es, tal como se ha descrito previamente en esta memoria, para compuestos de la fórmula (I) y comprende no sólo las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también estereoisómeros y diastereoisómeros individuales, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

También se incluyen los óxidos y solvatos, y las formas tautoméricas finales de los compuestos (IA) a (Ic), y sus profármacos correspondientes.

25 La presente invención hace referencia a la utilización de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales como se ha definido con anterioridad, y también a un proceso para la preparación de estos compuestos, y sus sales, donde dicho proceso comprende los pasos en donde:

1) un compuesto de la fórmula (II)



en el cual

B, R, R<sup>6</sup> y -Y-Z- tienen los significados antes mencionados y W es un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo,

es tratado con un agente de ciclización, y

- 5 2) donde corresponda, un radical R en un compuesto de la fórmula (I) se transforma en otro radical R, formando de esta manera otro compuesto de la fórmula (I), y/o un compuesto de la fórmula (I) se convierte en una de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante su tratamiento con un ácido o base.

10 A menos que se especifique lo contrario, los radicales y/o parámetros B, R, R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup>, X, -Y-Z-, y halógeno tienen, tanto con anterioridad como con posterioridad en esta memoria, los significados indicados en relación con la fórmula (I) antes definida.

El radical X es preferentemente -CH<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -NH-, y además, -NR<sup>'''</sup>- o -S-.

B es preferentemente CH pero también N.

El grupo -Y-Z- es preferentemente

4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-tiofen-2,3-diil, y además, preferentemente 2-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-tiofen-3,4-diil o 3-R<sup>1</sup>-2-R<sup>2</sup>-tiofen-4,5-diil.

- 15 En una realización preferente de la presente invención, R es preferentemente H, y además, preferentemente fenoxi insustituido o monosustituido, específicamente y preferentemente o-, m- o p-metilfenoxi, o-, m- o p-metoxifenoxi, o-, m- o p-fluorofenoxi, o-, m- o p-clorofenoxi, y, además, preferentemente o-, m- o p-trifluorometilfenoxi.

20 En otra realización preferente de la invención, R es preferentemente bencilo insustituido o monosustituido, específicamente y preferentemente o-, m- o p-metilbencilo, o-, m- o p-metoxibencilo, o-, m- o p-fluorobencilo, o-, m- o p-clorobencilo, y, además, preferentemente o-, m- o p-trifluorometilbencilo. Además, R es preferentemente benzoilo insustituido o monosustituido específicamente y preferentemente o-, m- o p-metilbenzoilo, o-, m- o p-metoxibenzoilo, o-, m- o p-fluorobenzoilo, o-, m- o p-clorobenzoilo, y, además, preferentemente o-, m- o p-trifluorometilbenzoilo. Además, R es preferentemente anilino insustituido o monosustituido, específicamente y preferentemente o-, m- o p-metilanilino, o-, m- o p-metoxianilino, o-, m- o p-fluoroanilino, o-, m- o p-cloroanilino, y, además, preferentemente o-, m- o p-trifluorometilanilino.

25 Además, R es preferentemente o-, m- o p-nitrofenoxi, o-, m- o p-N,N-dimetilaminofenoxi, o-, m- o p-acetamidofenoxi, o-, m- o p-nitrobencilo, o-, m- o p-N,N-dimetilaminobencilo, o-, m- o p-acetamidobencilo, o-, m- o p-nitrobenzoilo, o-, m- o p-N,N-dimetilaminobenzoilo, o-, m- o p-acetamidobenzoilo, o-, m- o p-nitroanilino, o-, m- o p-N,N-dimetilaminoanilino, o-, m- o p-acetamidoanilino.

- 30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son preferentemente H, metilo, etilo, cloro y, además, propilo o bromo, mientras que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son en cada caso preferentemente H, y, además, metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometil.

R<sup>6</sup> es preferentemente H o F, y, además, Br.

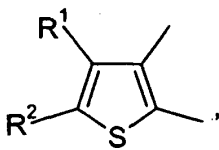
35 Algunos grupos de compuestos preferentes se expresan mediante las siguientes fórmulas parciales (Ia) a (Ie), que corresponden a la fórmula (I) en la cual los radicales que no están designados en más detalle tienen los mismos significados indicados en relación con la fórmula (I), pero en las cuales:

en (Ia), B es CH;

en (Ib), B es N;

en (Ic), -Y-Z- es





en donde

R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Cl o Br,

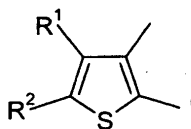
5 R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NHCOCH<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup> es H,

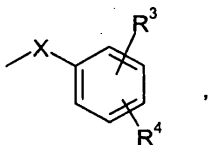
R<sup>5</sup> es H y

X es -CH<sub>2</sub>-, -CO-, -O- o -NH-;

10 en (Id), -Y-Z- es



R es H o



R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>,

15 R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Cl o Br,

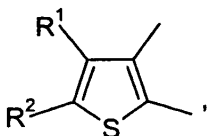
R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, F, Cl o CF<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup> es H, y

X es -CH<sub>2</sub>-, -CO-, -O- o -NH-;

20 en (Ie), B es CH,

-Y-Z- es



R es H,

R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>, y

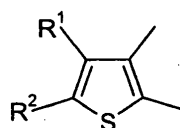
R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Cl o Br.

5 Otra realización preferente de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula (I) (fórmula (If)) donde:

B es CH,

R y R<sup>6</sup> son cada uno H,

-Y-Z- es



10 en donde

R<sup>1</sup> es H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo,

R<sup>2</sup> es H, Cl, Br o metilo,

o,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

15 Los compuestos preferentes de la fórmula (If) son:

- 4-hidroxi-2,3-dimetil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 2-etil-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 2-bromo-4-hidroxi-3-metil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 2-bromo-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

20 - 2-cloro-4-hidroxi-3-isopropil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 3-sec-butil-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 4-hidroxi-3-isopropil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 3-sec-butil-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona; y

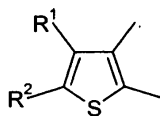
- 2-cloro-3-ciclopropil-4-hidroxi-5-(3-fenoxi-fenil)-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridina-6-ona.

25 Otra realización preferente de la presente invención hace referencia a nuevos compuestos de la fórmula (I) (fórmula (Ig)) en donde:

B es CH,

R y R<sup>6</sup> son cada uno H,

-Y-Z- es



en donde

R<sup>1</sup> es ciclopropil,

R<sup>2</sup> es H, o

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos  $-(CH_2)_4-$ .

Los compuestos preferentes de la fórmula (I) son:

- 4-hidroxi-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-benzo[4,5] tieno[2,3-*b*]piridina-2-ona, y

- 3-ciclopropil-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridina-6-ona.

10 Los compuestos de la fórmula (I), al igual que los compuestos iniciales para su preparación, se preparan utilizando métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándares tales como Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; en particular, sin embargo, en el Journal of Medicinal Chemistry, (1994), 37, 1402-1405), y específicamente bajo condiciones de reacción que son conocidas, y apropiadas, para dichas reacciones. En este contexto, también pueden utilizarse variantes que son conocidas *per se* que no se mencionan en la presente memoria en más detalle.

15 Si se desea, los compuestos iniciales también pueden formarse *in situ*, de modo tal que no sean aislados de la mezcla de la reacción sino que sean sometidos inmediatamente a otra reacción para formar los compuestos de la fórmula (I).

20 Los compuestos de la fórmula (I) se obtienen, por ejemplo, mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula (II) con un agente de ciclización, preferentemente una base. Son ejemplos de bases que pueden utilizarse alcoholato de sodio o potasio, tal como metóxido, etóxido o *tert*-butóxido de sodio o potasio, en un disolvente inerte, preferentemente el alcohol subyacente, NaH en dimetil-formamida (DMF) o KN[Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> en un disolvente inerte.

La reacción de ciclización se realiza convenientemente a temperaturas de entre aproximadamente -100°C y aproximadamente +160°C; se realiza preferentemente a un temperatura de entre -85°C y +50°C.

25 Son solventes inertes apropiados, en particular, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofuran (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etileno glicol monometil éter o etileno glicol monoetil éter (metil glicol o etil glicol) o etileno glicol dimetil éter (diglimo); cetonas, tales como acetona o butanona; nitrilos, tales como acetonitrilo; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; ésteres, tales como etil acetato; amidas, tales como DMF, dimetilacetamida o triamida del ácido hexametil fosfórico (HMPT); sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido; carbono disulfuro; hidrocarburos clorinados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono; e hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno. Las mezclas de estos disolventes entre sí también son apropiadas.

30 En los compuestos de la fórmula (II), W es preferentemente metilo, y, además, etilo.

35 Los compuestos iniciales de la fórmula (II) pueden prepararse utilizando métodos que son conocidos *per se*. Por lo tanto, por ejemplo, se hace reaccionar metil 2-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato con, por ejemplo, fenilacetil cloruro en un disolvente inerte, lo cual da como resultado la formación de metil 2-fenilacetamido-4-metiltiofeno-3-carboxilato. Esto se realiza convenientemente a temperaturas de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C; la reacción se realiza preferentemente entre 60°C y 90°C.

40 También es posible convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) mediante la conversión del radical R en otro radical, por ejemplo mediante la reducción de grupos nitro (por ejemplo a través de la hidrogenación en níquel de Raney o Pd/carbón en un disolvente inerte tal como metanol o etanol) para formar grupos amino, y/o a través de la modificación funcional de grupos amino y/o grupos hidroxilo libres, y/o la liberación de los grupos amino y/o grupos hidroxilo funcionalmente modificados mediante solvolisis o hidrogenolisis.

Por lo tanto, los grupos amino libres pueden, por ejemplo, ser acilados, de manera convencional, con un ácido clorídrico o ácido anhídrido, o alquilados con un alquil halido sustituido o insustituido, convenientemente en un disolvente inerte tal como diclorometano o THF, y/o en la presencia de una base tal como trietilamida o piridina, a temperaturas de entre -60°C y +30°C. Los grupos hidroxilo libres pueden ser alquilados de manera análoga.

- 5 Si se desea, un grupo amino y/o hidroxilo modificado funcionalmente en un compuesto de la fórmula (I) puede liberarse mediante solvolisis o hidrogenólisis utilizando métodos convencionales. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), en el cual R representa -NHCOA o -OA, puede, por ejemplo, convertirse en el compuesto correspondiente de la fórmula (I) en el cual R representa -NH<sub>2</sub> o -OH.

10 Con anterioridad en la presente memoria, A representa un alquilo inferior lineal o ramificado, por ejemplo metilo o etilo.

Las aminas aciladas de la fórmula (I) en la cual el radical fenil o radical piridil se sustituye una vez por - NHCOA pueden dividirse, lo cual da como resultado la formación de los aminoderivados correspondientes. Por ejemplo, los compuestos acilamino pueden dividirse tratándolos con una solución de hidróxido de potasio metanólico a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y 140°C.

- 15 Los éteres de la fórmula (I) en los cuales el radical fenil o el radical piridil se sustituye una vez por - O-A pueden dividirse, lo cual da como resultado la formación de los hidroxilo derivados correspondientes. Por ejemplo, los éteres pueden dividirse tratándolos con el complejo dimetil sulfuro/tribromuro de boro, por ejemplo, en tolueno, éteres tales como THF, o dimetil sulfuro, o fusionándolos con hidroháluros de piridina o hidroháluros de anilina, preferentemente hidrocloreuro de piridina, a aproximadamente 150°C-250°C, o tratándolos con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a aproximadamente 0°C-110°C.

25 Una base de la fórmula (I) puede convertirse con un ácido en la sal de adición de ácido asociada, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un disolvente inerte tal como etanol, y después su evaporación. Los ácidos que producen sales fisiológicamente inofensivas son particularmente adecuados para esta reacción. Por lo tanto, los ácidos inorgánicos que pueden utilizarse se seleccionan, por ejemplo, entre ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrohálicos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, y ácido sulfámico, y, además, ácidos orgánicos, en particular, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos monobásicos o carboxílicos polibásicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, 30 ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenomonosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido laurilsulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente perjudiciales, por ejemplo picratos, pueden utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula (I).

- 35 Por otra parte, los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse con bases (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o carbonato de sodio o carbonato de potasio) en sales metálicas correspondientes, en particular sales de metal alcali o sales de metal alcalinotérreo, o en sales de amonio correspondientes.

40 La invención también hace referencia a la utilización de los compuestos de la fórmula (I), y sus sales fisiológicamente inofensivas, para la producción de preparaciones farmacéuticas, en particular mediante una vía no química. En este contexto, pueden llevarse a una forma de dosis apropiada junto con al menos un portador sólido, líquido y/o semilíquido y/o una sustancia auxiliar y, si corresponde, en combinación con uno o más compuestos activos adicionales.

La invención también hace referencia a preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o una de sus sales fisiológicamente inofensivas.

- 45 Estas preparaciones pueden utilizarse en medicina humana o veterinaria. Son sustancias portadoras apropiadas sustancias orgánicas e inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, bencil alcoholes, alquilenos glicoles, polietileno glicoles, glicerol triacetato, gelatina, carbohidratos tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco o vaselina. Tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, 50 jugos o gotas sirven, en particular, para la utilización oral, los supositorios sirven para la utilización rectal, las soluciones, preferentemente aceitosas o acuosas, y, además, suspensiones, emulsiones o implantes, sirven para la utilización parenteral, mientras que los ungüentos, cremas o polvos sirven para la utilización tópica.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser liofilizados, y los liofilizatos resultantes pueden utilizarse, por ejemplo para la preparación de preparaciones para inyecciones. Las preparaciones enlistadas pueden

esterilizarse y/o contener sustancias auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, tintes, agentes saborizantes y/o aromatizantes. Si se desea, también pueden contener uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I), y sus sales fisiológicamente inofensivas, pueden utilizarse en el control de enfermedades, en particular problemas relacionados con la homeostasia de la glucosa y gasto energético. Los compuestos son particularmente apropiados para el tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, enfermedades relacionadas y obesidad.

10 En este contexto, las sustancias (compuestos de la presente invención) se administran, por regla general, preferentemente en dosis de entre aproximadamente 1mg y 500mg, en particular entre 5mg y 100mg, por unidad de dosis. La dosis diaria es preferentemente entre 0,02mg/kg y 10mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente en particular depende de un gran variedad de factores, por ejemplo, la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general y sexo, la nutrición, el tiempo y la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en concreto a la cual se aplica la terapia. Se prefiere la administración oral.

15 Tanto con anterioridad como con posterioridad, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "preparación habitual" indica: si es necesario, se agrega agua, si es necesario, según la constitución del producto final, el pH de la mezcla se regula a valores de pH de entre 2 y 10, y la mezcla se extrae después con etil acetato o diclorometano; la fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

Los valores R<sub>f</sub> corresponden a valores R<sub>f</sub> obtenidos mediante cromatografía en capa fina en gel de sílice.

P.f. significa "punto de fusión".

La invención se ilustra también mediante los siguientes ejemplos representativos y no limitativos:

### Ejemplo 1

- 25 Se enfría una solución de 0,6g de metil 5-cloro-4-metil-2-(fenilaceta-mido)tiofeno-3-carboxilato (p.f.: 105-107°; que se obtiene clorando el compuesto correspondiente sin cloro con N-clorosuccinamida) en 20ml de THF a -70°. Después se agregan por goteo 8,16ml de una solución de 0,5 molar de KN(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en tolueno. La solución de reacción se lleva lentamente a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se toma en agua y esta solución se extrae varias veces con dietil éter. La fase acuosa se acidifica con 2 N HCl, y el precipitado se filtra, se lava con agua y, después de ser digerido con dietil éter, se filtra una vez más y se seca. Se obtiene 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1): 0,43

### Ejemplos del 2 al 8

Las siguientes 2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>1</sup>-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-onas:

<i>Ej.</i>	<i>R</i> <sup>1</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>R</i> <sub>f</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 10:1)
2	Me	H	0,43
3	H	Me	0,36
4	Me	Me	0,49
5	H	Et	0,44

(continuación)

<i>Ej.</i>	<i>R</i> <sup>1</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>Rf</i> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 10:1)
6	H	H	0,31
7	Me	Br	0,38
8	H	Br	0,34

se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil o etil 2-fenilacetamido-4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-tiofeno-3-carboxilatos, respectivamente:

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R</i> <sup>1</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>A</i>	<i>P.f.</i>
2	Me	H	Me	105,5-106,5°
3	H	Me	Me	110,5-111,5°
4	Me	Me	Et	84-86°
5	H	Et	Me	105-106°
6	H	H	Me	90-92°
7	Me	Br	Me	105-106,5°
8	H	Br	Me	-

5

En la tabla anterior, A significa el grupo metil o etil éster.

### Ejemplos del 9 al 72

Las siguientes 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-R-fenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-onas:

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
9	Fenoxi, Rf 0,44
10	o-metilfenoxi
11	m- metilfenoxi
12	p- metilfenoxi
13	o-meoxifenoxi
14	m-metoxifenoxi
15	p-metoxifenoxi
16	o-fluorofenoxi
17	m-fluorofenoxi

(continuación)

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
18	p-fluorofenoxi
19	o-clorofenoxi
20	m-clorofenoxi
21	p-clorofenoxi
22	o-trifluorometilfenoxi
23	m-trifluorometilfenoxi
24	p-trifluorometilfenoxi
25	bencilo
26	o-metilbencilo
27	m-metilbencilo
28	p-metilbencilo
29	o-metoxibencilo
30	m-metoxibencilo
31	p-metoxibencilo
32	o-fluorobencilo
33	m-fluorobencilo
34	p-fluorobencilo
35	o-clorobencilo
36	m-clorobencilo
37	p-clorobencilo
38	o-trifluorometilbencilo
39	m-trifluorometilbencilo
40	p-trifluorometilbencilo
41	benzoilo
42	o-metilbenzoilo
43	m-metilbenzoilo
44	p-metilbenzoilo
45	o-metoxibenzoilo

(continuación)

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
47	p-metoxibenzoilo
46	m-metoxibenzoilo
47	p-metoxibenzoilo
48	o-fluorobenzoilo
49	m-fluorobenzoilo
50	p-fluorobenzoilo
51	o-trifluorometilbenzoilo
52	m-trifluorometilbenzoilo
53	p-trifluorometilbenzoilo
54	o-clorobenzoilo
55	m-clorobenzoilo
56	p-clorobenzoilo
57	anilino
58	o-metilanilino
59	m-metilanilino
60	p-metilanilino
61	o-metoxianilino
62	m-metoxianilino
63	p-metoxianilino
64	o-fluoroanilino
65	m-fluoroanilino
66	p-fluoroanilino
67	o-cloroanilino
68	m-cloroanilino
69	p-cloroanilino
70	o-trifluorometilanilino
71	m-trifluorometilanilino
72	p-trifluorometilanilino



se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil 2-(3-R-fenil)acetamido-4-metil-5-clorotiofeno-3-carboxilatos:

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R</i>
9	fenoxi, p.f. 113-115°
10	o-metilfenoxi
11	m- metilfenoxi
12	p- metilfenoxi
13	o-metoxifenoxi
14	m-metoxifenoxi
15	p-metoxifenoxi
16	o-fluorofenoxi
17	m-fluorofenoxi
18	p-fluorofenoxi
19	o-clorofenoxi
20	m-clorofenoxi
21	p-clorofenoxi
22	o-trifluorometilfenoxi
23	m-trifluorometilfenoxi
24	p-trifluorometilfenoxi
25	bencilo
26	o-metilbencilo
27	m-metilbencilo
28	p-metilbencilo
29	o-metoxibencilo
30	m-metoxibencilo
31	p-metoxibencilo
32	o-fluorobencilo
33	m-fluorobencilo
34	p-fluorobencilo
35	o-clorobencilo

(continuación)

<i><b>Precursor del Ej.</b></i>	<i><b>R</b></i>
36	m-clorobencilo
37	p-clorobencilo
38	o-trifluorometilbencilo
39	m-trifluorometilbencilo
40	p-trifluorometilbencilo
41	benzoilo
42	o-metilbenzoilo
43	m-metilbenzoilo
44	p-metilbenzoilo
45	o-metoxibenzoilo
47	p-metoxibenzoilo
46	m-metoxibenzoilo
47	p-metoxibenzoilo
48	o-fluorobenzoilo
49	m-fluorobenzoilo
50	p-fluorobenzoilo
51	o-trifluorometilbenzoilo
52	m-trifluorometilbenzoilo
53	p-trifluorometilbenzoilo
54	o-clorobenzoilo
55	m-clorobenzoilo
56	p-clorobenzoilo
57	anilino
58	o-metilanilino
59	m-metilanilino
60	p-metilanilino
61	o-metoxianilino
62	m-metoxianilino

(continuación)

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R</i>
63	p-metoxianilino
64	o-fluoroanilino
65	m-fluoroanilino
66	p-fluoroanilino
67	o-cloroanilino
68	m-cloroanilino
69	p-cloroanilino
70	o-trifluorometilanilino
71	m-trifluorometilanilino
72	p-trifluorometilanilino

**Ejemplos del 73 al 136**

Las siguientes 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(4-R-2-piridil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-onas:

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
73	fenoxi
74	o-metilfenoxi
75	m- metilfenoxi
76	p- metilfenoxi
77	o-meoxifenoxi
78	m-metoxifenoxi
79	p-metoxifenoxi
80	o-fluorofenoxi
81	m-fluorofenoxi
82	p-fluorofenoxi
83	o-clorofenoxi
84	m-clorofenoxi
85	p-clorofenoxi
86	o-trifluorometilfenoxi
87	m-trifluorometilfenoxi

(continuación)

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
88	p-trifluorometilfenoxi
89	bencilo
90	o-metilbencilo
91	m-metilbencilo
92	p-metilbencilo
93	o-metoxibencilo
94	m-metoxibencilo
95	p-metoxibencilo
96	o-fluorobencilo
97	m-fluorobencilo
98	p-fluorobencilo
99	o-clorobencilo
100	m-clorobencilo
101	p-clorobencilo
102	o-trifluorometilbencilo
103	m-trifluorometilbencilo
104	p-trifluorometilbencilo
105	benzoilo
106	o-metilbenzoilo
107	m-metilbenzoilo
108	p-metilbenzoilo
109	o-metoxibenzoilo
110	m-metoxibenzoilo
111	p-metoxibenzoilo
112	o-fluorobenzoilo
113	m-fluorobenzoilo
114	p-fluorobenzoilo

(continuación)

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
115	o-trifluorometilbenzoilo
116	m-trifluorometilbenzoilo
117	p-trifluorometilbenzoilo
118	o-clorobenzoilo
119	m-clorobenzoilo
120	p-clorobenzoilo
121	anilino
122	o-metilanilino
123	m-metilanilino
124	p-metilanilino
125	o-metoxianilino
126	m-metoxianilino
127	p-metoxianilino
128	o-fluoroanilino
129	m-fluoroanilino
130	p-fluoroanilino
131	o-cloroanilino
132	m-cloroanilino
133	p-cloroanilino
134	o-trifluorometilanilino
135	m-trifluorometilanilino
136	p-trifluorometilanilino

se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil 2-(4-R-2-piridil)acetamido-4-metil-5-clorotiofeno-3-carboxilatos:

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R</i>
73	fenoxi
74	o-metilfenoxi

(continuación)

<b><i>Precursor del Ej.</i></b>	<b><i>R</i></b>
75	m- metilfenoxi
76	p- metilfenoxi
77	o-meoxifenoxi
78	m-metoxifenoxi
79	p-metoxifenoxi
80	o-fluorofenoxi
81	m-fluorofenoxi
82	p-fluorofenoxi
83	o-clorofenoxi
84	m-clorofenoxi
85	p-clorofenoxi
86	o-trifluorometilfenoxi
87	m-trifluorometilfenoxi
88	p-trifluorometilfenoxi
89	bencilo
90	o-metilbencilo
91	m-metilbencilo
92	p-metilbencilo
93	o-metoxibencilo
94	m-metoxibencilo
95	p-metoxibencilo
96	o-fluorobencilo
97	m-fluorobencilo
98	p-fluorobencilo
99	o-clorobencilo
100	m-clorobencilo
101	p-clorobencilo

(continuación)

<i><b>Precursor del Ej.</b></i>	<i><b>R</b></i>
102	o-trifluorometilbencilo
103	m-trifluorometilbencilo
104	p-trifluorometilbencilo
105	benzoilo
106	o-metilbenzoilo
107	m-metilbenzoilo
108	p-metilbenzoilo
109	o-metoxibenzoilo
110	m-metoxibenzoilo
111	p-metoxibenzoilo
112	o-fluorobenzoilo
113	m-fluorobenzoilo
114	p-fluorobenzoilo
115	o-trifluorometilbenzoilo
116	m-trifluorometilbenzoilo
117	p-trifluorometilbenzoilo
118	o-clorobenzoilo
119	m-clorobenzoilo
120	p-clorobenzoilo
121	anilino
122	o-metilanilino
123	m-metilanilino
124	p-metilanilino
125	o-metoxianilino
126	m-metoxianilino
127	p-metoxianilino
128	o-fluoroanilino

(continuación)

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R</i>
129	m-fluoroanilino
130	p-fluoroanilino
131	o-cloroanilino
132	m-cloroanilino
133	p-cloroanilino
134	o-trifluorometilanilino
135	m-trifluorometilanilino
136	p-trifluorometilanilino

**Ejemplos del 137 al 143**

Las siguientes 2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>1</sup>-4-hidroxi-5-(2-piridil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-onas:

<i>Ej.</i>	<i>R<sup>1</sup></i>	<i>R<sup>2</sup></i>
137	Me	H
138	H	Me
139	Me	Me
140	H	Et
141	H	H
142	Me	Br
143	H	Br

5

se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil 2-(2-piridil)acetamido-4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-tiofeno-3-carboxilatos:

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R<sup>1</sup></i>	<i>R<sup>2</sup></i>
137	Me	H
138	H	Me
139	Me	Me
140	H	Et
141	H	H



(continuación)

<i>Precursor del Ej.</i>	<i>R<sup>1</sup></i>	<i>R<sup>2</sup></i>
142	Me	Br
143	H	Br

**Ejemplos del 144 al 147**

Las siguientes 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-R-fenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-onas:

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
144	2-tienilcarbonil
145	2-tienilmetil
146	3-tienilcarbonil
147	3-tienilmetil

- 5 se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil 2-(3-R-fenil)acetamido-4-metil-5-clorotieno-3-carboxilatos:

<i>Precursor de Ej.</i>	<i>R</i>
144	2-tienilcarbonil
145	2-tienilmetil
146	3-tienilcarbonil
147	3-tienilmetil

**Ejemplos del 148 al 183**

Las siguientes 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-R-fenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-onas:

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
148	o-nitrofenoxi
149	m-nitrofenoxi
150	p-nitrofenoxi
151	o-N,N-dimetilaminofenoxi
152	m-N,N-dimetilaminofenoxi
153	p-N,N-dimetilaminofenoxi
154	o-acetomidofenoxi
155	m-acetomidofenoxi

(continuación)

<i>Ej.</i>	<i>R</i>
156	p-acetomidofenoxi
157	o-nitrobencilo
158	m-nitrobencilo
159	p-nitrobencilo
160	o-N,N-dimetilaminobencilo
161	m-N,N-dimetilaminobencilo
162	p-N,N-dimetilaminobencilo
163	o-acetamidobencilo
164	m-acetamidobencilo
165	p-acetamidobencilo
166	o-nitrobenzoilo
167	m-nitrobenzoilo
168	p-nitrobenzoilo
169	o-N,N-dimetilaminobenzoilo
170	m-N,N-dimetilaminobenzoilo
171	p-N,N-dimetilaminobenzoilo
172	o-acetamidobenzoilo
173	m-acetamidobenzoilo
174	p-acetamidobenzoilo
175	o-nitroanilino
176	m-nitroanilino
177	p-nitroanilino
178	o-N,N-dimetilaminoanilino
179	m-N,N-dimetilaminoanilino
180	p-N,N-dimetilaminoanilino
181	o-acetomidoanilino
182	m-acetomidoanilino
183	p-acetomidoanilino

se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil 2-(3-R-fenil)acetamido-4-metil-5-clorotiofeno-3-carboxilatos:

<i>Precursor de Ej.</i>	<i>R</i>
148	o-nitrofenoxi
149	m-nitrofenoxi
150	p-nitrofenoxi
151	o-N,N-dimetilaminofenoxi
152	m-N,N-dimetilaminofenoxi
153	p-N,N-dimetilaminofenoxi
154	o-acetomidofenoxi
155	m-acetomidofenoxi
156	p-acetomidofenoxi
157	o-nitrobencilo
158	m-nitrobencilo
159	p-nitrobencilo
160	o-N,N-dimetilaminobencilo
161	m-N,N-dimetilaminobencilo
162	p-N,N-dimetilaminobencilo
163	o-acetamidobencilo
164	m-acetamidobencilo
165	p-acetamidobencilo
166	o-nitrobenzoilo
167	m-nitrobenzoilo
168	p-nitrobenzoilo
169	o-N,N-dimetilaminobenzoilo
170	m-N,N-dimetilaminobenzoilo
171	p-N,N-dimetilaminobenzoilo
172	o-acetamidobenzoilo
173	m-acetamidobenzoilo
174	p-acetamidobenzoilo

(continuación)

<i>Precursor de Ej.</i>	<i>R</i>
175	o-nitroanilino
176	m-nitroanilino
177	p-nitroanilino
178	o-N,N-dimetilaminoanilino
179	m-N,N-dimetilaminoanilino
180	p-N,N-dimetilaminoanilino
181	o-acetomidoanilino
182	m-acetomidoanilino
183	p-acetomidoanilino

**Ejemplo 184**

5 7-hidroxi-6-fenil-4,5-dihidrotieno-[3,2-b]-piridin-5-ona ( $R_f$  0,31, diclorometano/metanol 10:1) se obtiene, de manera análoga al ejemplo 1, mediante ciclización, a partir de metil 3-fenilacetamidotiofeno-2-carboxilato.

**Ejemplo 185**

El compuesto 4-hidroxi-3-fenil-1,2-dihidrotieno-[3,4-b]-piridin-2-ona ( $R_f$  0,37, diclorometano/metanol 10:1) se obtiene, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de metil 4-fenilacetamidotiofeno-3-carboxilato.

**Ejemplo 186**

10 Se agregan 20mg de óxido de platino a una solución de 4,28g de 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-m-nitrofenoxifenil)-6,7-dihidrotieno-[2,3-b]-piridin-6-ona en 50ml de etanol al 95%. El hidrógeno se pasa a través de la solución hasta que se hayan absorbido equivalentes a tres moles. El platino se filtra y el alcohol se destila. Se obtiene 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-m-aminofenoxifenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]-piridin-6-ona.

**Ejemplo 187**

15 Se hace hervir una solución de 4,4g de 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-o-acetamidofenoxifenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]-piridin-6-ona en 80ml de una solución KOH metanólica al 10% durante 48 horas. Se obtiene 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-o-aminofenoxifenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona después de la preparación habitual.

**Ejemplo 188**

20 Se agitó una mezcla de 4,25g de 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-p-metoxibenzoilfenil)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ona y 3,5g de hidrocloreuro de piridina a 160° durante 3 horas. Se obtiene 2-cloro-3-metil-4-hidroxi-5-(3-p-hidroxibenzoilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona después de la preparación habitual.

**Ejemplos del 188 al 199**

Las siguientes 2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>1</sup>-4-hidroxi-5-(3-R-4-R<sup>6</sup>-fenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-onas:

Ej.	R	R <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rf(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> MeOH 10:1)
189	H	F	H	H	0,34
190	H	H	Etil	H	0,38
191	H	H	Etil	Br	0,35
192	H	H	Etil	Cl	0,4
193	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Metil	H	0,39
194	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Etil	Cl	0,59
195	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	0,56
196	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	0,58
197	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	ciclohexil	Cl	0,44
198	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	ciclopropil	Cl	0,42
199	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	tert-butil	Cl	0,45

se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil-2-(3-R-4-R<sup>6</sup>-fenil)acetamido-4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-tiofeno-3-carboxilatos:

Precursor de Ej.	R	R <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	p.f.
189	H	F	H	H	102,5-104,4°
190	H	H	Etil	H	116-117°
191	H	H	Etil	Br	92-93°
192	H	H	Etil	Cl	89,5-91,5°
193	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Metil	H	83-85°
194	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Etil	Cl	116-118°
195	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	70-71°
196	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	61-63°
197	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	ciclohexil	Cl	83,5-84,5°
198	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	ciclopropil	Cl	95-97°
199	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	tert-butil	Cl	63,5-66°

5

#### Ejemplos del 200 al 209

Las siguientes 2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>1</sup>-4-hidroxi-5-(3-R-4-R<sup>6</sup>-fenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-onas:

Ej	R	R <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
200	H	H	Metil	Metil
201	H	H	H	Etil
202	H	H	Metil	Br
203	H	H	H	Br
204	H	H	Isopropil	Cl
205	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	ciclopropil	Cl
206	H	H	Isobutil	Cl
207	H	H	Isopropil	H
208	H	H	ciclopropil	H
209	H	H	Isobutil	H

se obtienen, de manera análoga al ejemplo 1, a partir de los siguientes metil-2-(3-R-4-R<sup>6</sup>-fenil)acetamido-4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-tiofeno-3-carboxilatos:

Precursor de Ej	R	R <sup>6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
200	H	H	Metil	Metil
201	H	H	H	Etil
202	H	H	Metil	Br
203	H	H	H	Br
204	H	H	Isopropil	Cl
205	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	ciclopropil	Cl
206	H	H	Isobutil	Cl
207	H	H	Isopropil	H
208	H	H	ciclopropil	H
209	H	H	Isobutil	H

5

#### Ejemplo 210

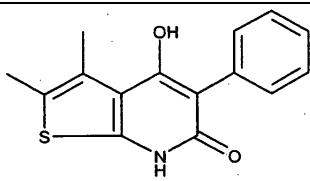
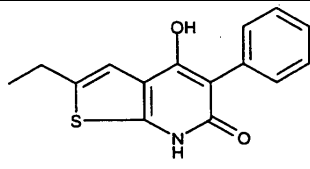
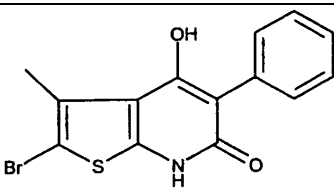
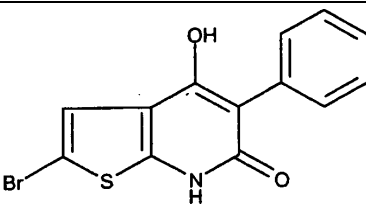
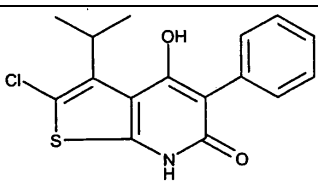
4-hidroxi-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-benzotieno[3,2-b]-piridin-2(1H)-ona se obtiene, de manera análoga al ejemplo 1, mediante ciclización, a partir de etil 2-(fenilacetil)amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato.

#### Ejemplos biológicos:

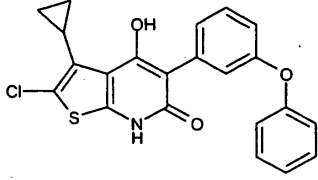
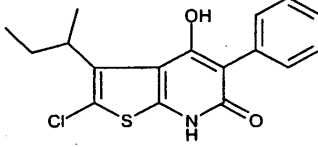
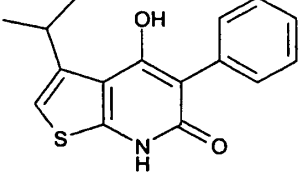
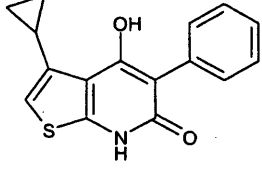
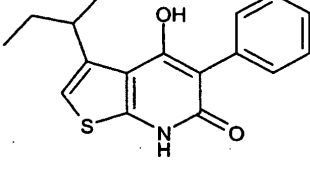
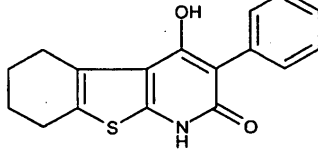
Pruebas de cribado:

La enzima AMPK recombinante humana se expresaba en *E. Coli* y fue reactivada *in vitro* por LKB1 antes de la determinación de la actividad enzimática.

5 Las actividades enzimáticas AMPK se sometieron a ensayos utilizando 2 tecnologías de base fluorescente (AlphaScreen/Delfia) y se realizaron en placas para microtitulación (que contenían 25mM de tampón Tris/HCl, de pH 7,5, con tampón Hepes 100µM ATP/50mM, pH 7,4, con ATP 125µM, respectivamente) en presencia de un sustrato péptido sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARAA") y activadores en diluciones seriales. Se iniciaron reacciones mediante la adición de AMPK (50-100ng). Después del mezclado, las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad enzimática se sometió a ensayo utilizando un anticuerpo anti-fosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporado al AMARAA. La actividad se expresa en % de control (actividad basal):

Número de compuesto	Estructura	α-Screen	Delfia
200		154	232
201		150	219
202		322	313
203		286	271
204		181	233

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	$\alpha$ -Screen	Delfia
205		166	151
206		269	164
207		131	169
208		154	163
209		156	201
210		176	286

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos activos de la fórmula I o sus sales.

#### 5 Ejemplo A: Tabletas y tabletas recubiertas

Las tabletas de la siguiente composición, que, como se requiere, están recubiertas con una superficie de recubrimiento de azúcar habitual sobre una base de sacarosa, se presionan de manera habitual:



compuesto activo de la fórmula (i)	100mg
celulosa microcristalina	278,8mg
lactosa	110mg
almidón de maíz	11mg
estearato de magnesio	5mg
dióxido de silicio dividido finamente	0,2mg

**Ejemplo B: Cápsulas duras de gelatina**

Las cápsulas duras de gelatina de dos partes habituales están rellenas en cada caso con:

compuesto activo de la fórmula (i)	100mg
lactosa	150mg
celulosa	50mg
estearato de magnesio	6mg

5

**Ejemplo C: Cápsulas blandas de gelatina**

Las cápsulas blandas de gelatina están rellenas con una mezcla que comprende en cada caso 50mg del compuesto activo y 250mg de aceite de oliva.

**Ejemplo D: Ampollas**

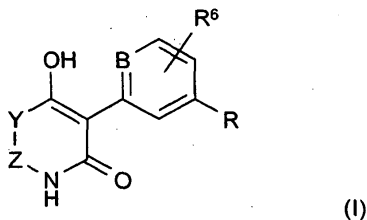
- 10 Una solución de 200g del compuesto activo en 2kg de 1,2-propanodiol se realiza hasta 10 L con agua y se utiliza para rellenar ampollas de modo tal que cada ampolla contiene 20mg del compuesto activo.

**Ejemplo D: Suspensión acuosa para administración oral**

Se prepara una suspensión acuosa del compuesto activo de manera habitual. La dosis individual (5ml) contiene 100mg del compuesto activo, 100mg de Na carboximetilcelulosa, 5mg de Na benzoato y 100mg de sorbitol.

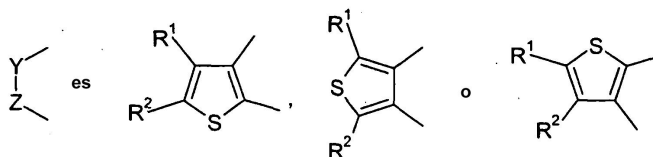
REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula (I):

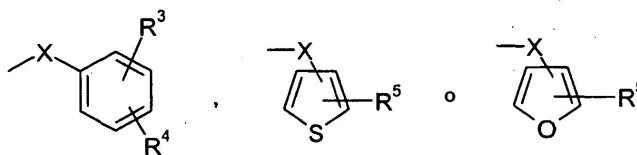


en la cual

5 B es CH o N,



R es H,



10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno del otro, representan H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, halógeno o

junto con un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, con n = 1 a 4,

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente uno del otro, representan H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi lineal o ramificado, halógeno, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR' donde R' es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo lineal o ramificado, NHR'', N(R'')<sub>2</sub>, donde R'' es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, anilino opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o benzoilo opcionalmente sustituido,

R<sup>5</sup> es H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, o halógeno,

R<sup>6</sup> es H o halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo,

X es -CH<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -S-, -NH-, o -NR'''-, donde R''' es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado,

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

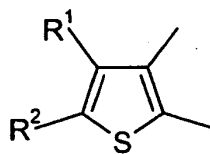
20 para la preparación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, trastornos relacionados y obesidad.

2. Utilización conforme a la reivindicación 1 de un compuesto de la fórmula (I) en donde:

B es CH,

R y R<sup>6</sup> son cada uno H,

25 -Y-Z- es



en donde

R<sup>1</sup> es H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo,

R<sup>2</sup> es H, Cl, Br o metilo,

5 o,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos el grupo  $-(CH_2)_4-$ .

3. Utilización conforme a la reivindicación 1 ó 2 en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona entre:

- 4-hidroxi-2,3-dimetil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 2-etil-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

10 - 2-bromo-4-hidroxi-3-metil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 2-bromo-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 2-cloro-4-hidroxi-3-isopropil-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 3-sec-butil-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona;

- 4-hidroxi-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-benzo[4,5] tieno[2,3-*b*]piridina-2-ona, y

15 - 3-ciclopropil-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona; y

4. Preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o una de sus sales fisiológicamente inofensivas.

5. Preparación farmacéutica conforme a la reivindicación 4, en donde al menos dicho un compuesto, y/o sales fisiológicamente inofensivas, está presente en una cantidad que oscila entre 1mg y 500mg, preferentemente de 5mg a 100mg, por unidad de dosis.

20

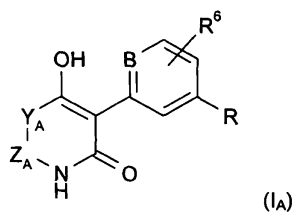
6. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento.

7. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, trastornos relacionados y obesidad.

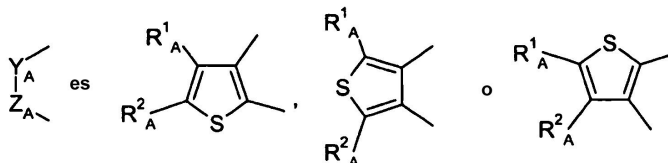
25

8. Proceso para la producción de una preparación farmacéutica, en donde al menos un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se lleva a una forma de dosis junto con al menos un portador sólido, líquido o semilíquido y/o una sustancia auxiliar.

9. Compuesto de la fórmula (I<sub>A</sub>):



en donde



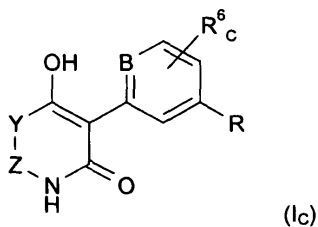
5 en donde  $R^1_A$  y  $R^2_A$ , independientemente uno del otro, representan  $(C_1-C_4)$ cicloalquilo o  $(C_1-C_4)$ cicloalquil $(C_1-C_4)$ alquilo, o

junto con un grupo  $-(CH_2)_n-$ , con  $n = 1$  a  $4$ ,

B, R,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y X son como se definió en la reivindicación 1,

sus sales farmacéuticamente aceptables, y estereoisómeros y/o diastereoisómeros, óxidos, solvatos y formas tautoméricas de éstos.

10 10. Compuesto de la fórmula (Ic):



en la cual

$R^6_C$  es  $(C_1-C_4)$  alquilo lineal o ramificado,  $(C_1-C_4)$ cicloalquilo o  $(C_1-C_4)$ cicloalquil $(C_1-C_4)$ alquilo,

B, -Y-Z-, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y X son como se definen en la reivindicación 1,

15 sus sales farmacéuticamente aceptables, y estereoisómeros y/o diastereoisómeros, óxidos, solvatos y formas tautoméricas de éstos,

sin incluir 4-hidroxi-5-(2-metilfenil)-tieno[2,3-b]piridina-6(7H)-ona.