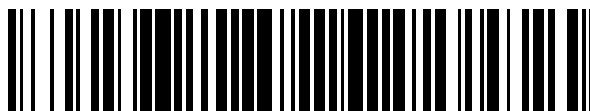


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 485**

51 Int. Cl.:
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09741799 .2**
96 Fecha de presentación: **08.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2280952**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2011**

54 Título: **Derivados de tienopiridona como activadores de proteína quinasa activada por AMP (AMPK)**

30 Prioridad:
05.05.2008 EP 08290423

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
**Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:
**CRAVO, Daniel;
LEPIFRE, Franck;
HALLAKOU-BOZEC, Sophie y
CHARON, Christine**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 388 485 T3

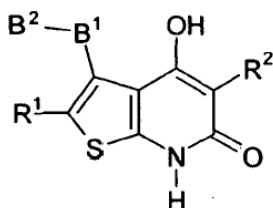
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de tienopiridona como activadores de proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con derivados de tienopiridona que son activadores de proteína quinasa activada por AMPK (AMPK) de fórmula (I)



Fórmula (I)

La presente invención también se relaciona con la preparación y uso de estas tienopiridonas en el tratamiento de trastornos tales como diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación.

10 Antecedentes de la invención

La invención tiene el objeto de encontrar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que puedan utilizarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se relaciona con compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades tales como diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación.

15 También se revelan métodos para tratar enfermedades y trastornos que pueden ser tratados por la activación de AMPK, que comprenda la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

La presente invención se relaciona por lo tanto con compuestos de acuerdo con la invención tales como medicamentos y/o ingredientes activos de un medicamento en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y con el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y también con un proceso para el tratamiento de dichas enfermedades que comprenda la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención a un paciente que requiera tal administración.

25 Hemos encontrado sorprendentemente que los derivados de tienopiridona activan la AMPK; por lo tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación. Se ha observado que los compuestos de acuerdo con la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas, a la vez que son que bien tolerados. En particular, muestran efectos de activación de AMPK.

30 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos; vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, donde proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

35 La AMPK está bien establecida como un sensor y regulador de la homeostasis de la energía celular (Hardie D.G. y Hawley S.A; "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" *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 niveles crecientes de AMP se presenta en estados de caída de la energía celular. La fosforilación resultante serina/treonina de enzimas diana lleva a una adaptación del metabolismo celular a un estado de baja energía. El efecto neto de la activación de AMPK induce cambios en la inhibición de los procesos de consumo de ATP y a la activación de las rutas de generación de ATP, y por lo tanto a la regeneración de almacenamiento de ATP. Ejemplos de sustratos de AMPK 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", *FEBS letters*, 223, 217 (1987)). La fosforilación, y por lo tanto la inhibición de ACC, lleva a un descenso en la síntesis de ácidos grasos (consumidores de ATP) y al mismo tiempo a un incremento en la oxidación de ácidos grasos (generación de ATP). La fosforilación y la inhibición resultante de la HMG-CoA-reductasa llevan a un descenso 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 AMP-activated protein kinase; A possible antilipolytic mechanism", *Eur. J. Biochem.* 179, 249, (1989)), glicerol-3-fosfato

aciltransferasa (Muoió 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 aciltransferase is a novel target", *Biochem. J.*, 338, 783, (1999)), malonil-CoA descarboxilasa (Sarah A. K. et al., "activation of malonil- CoA decarboxilase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator-D-ribofuranoside", *J. Biol. Chem.*, 275,05-aminoimidazole-4-caboxamide-1- 24279, (2000)).

La AMPK también está implicada en la regulación del metabolismo del hígado. La producción elevada de glucosa por parte del hígado es una causa principal de la hiperglicemia en ayuna en TD2 (Saltiel et al., "new perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes, *cell* 10, 517-529 (2001)). La gluconeogénesis en el hígado es regulada por múltiples enzimas tales como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa -G6Pasa). La activación de AMPK suprime la transcripción de estos genes en células de hepatoma (Lochhead 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, *Diabetes*, 49,896-903 (2000))

La activación de AMPK también subregula la gluconeogénesis actuando sobre la expresión de algunos otros genes. Estos efectos pueden ser debidos a su capacidad para subregular los factores de transcripción clave tales como SREBP-1c (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, 1167 (2001)), ChREBP (Kawaguchi T. et al., "mechanism for fatty acids sparing effect on glucose induced transcription: regulation of carbohydrate response element binding protein by AMP-activated protein kinase" *J. Biol. Chem.* 277, 3829 involved in□ (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor-4□ (2001)) or HNF-4 type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMPactivated protein kinase" *Diabetes*, 50, 1515 (2001)) o por fosforilación directa de coactivadores transcripcionales tales como p300 (Yang W; et al., "Regulation of transcription by AMP-activated protein kinase; Phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" *J. Biol. Chem.* 276, 38341 (2001)) y TORC2.

La AMPK se considera como un candidato atractivo para el consumo de glucosa por los músculo esqueléticos inducida por contracción porque se activa en paralelo con la elevación de en AMP y una reducción en los depósitos de energía de fosfato de creatinina (Hutber et al. "Electrical stimulation inactivates muscle acetilo - CoA carboxilase and increases AMP-activated protein kinase" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272, E262-E66 (1997)). Adicionalmente, la activación de AMPK inducida por AICAR incrementa el consumo de glucosa (Merrill et al. "AICA Riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 273, E1107-E1112 (1997)) concomitante con la fusión del transportador de glucosa 4 (GLUT4) con la membrana de plasma (Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle", *Diabetes*, 48, 201667-1671 (1999)). La sobre expresión de una subunidad muerta de quinasa en los músculos esqueléticos anula el AICAR, pero impide parcialmente el consumo de glucosa estimulado por contracción (Mu J. et al. "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle", *Mol. Cell.* 7, 1085-1094 (2001)). Estos hallazgos sugieren qué rutas adicionales median el consumo de glucosa inducido por contracción a la vez que es evidente que la AMPK media los efectos de la AICAR sobre el consumo de glucosa.

A pesar de los estudios extensos acerca de los estímulos corriente arriba que activan la AMPK, aún falta investigación de los sustratos corriente abajo del consumo de glucosa mediado por AMPK. Reportes más recientes revelaron que el sustrato Akt de 160kDa (AS160) es un sustrato importante corriente abajo de Akt que está involucrado en el consumo de glucosa estimulado por insulina. Además de la insulina, la contracción y activación de AMPK por AICAR están asociadas con la fosforilación incrementada de AS160 en músculo esqueléticos de roedores. La fosforilación de AS160 es impedida o anulada en los músculos esqueléticos a partir de AMPK α 2 inactivado, α 3 inactivado, y α 2-quinasa de ratones muertos en respuesta al tratamiento de AICAR (Treeback et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, *Diabetes* (2006)). Esto corrobora los hallazgos de consumo de glucosa estimulado por AICAR impedida en músculos esqueléticos de estos ratones (Jorgensen S..B. et al. Knockout of the α 2 but not α 1 5'-AMPactivated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 β -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, *J. Biol. Chem.* 279, 1070-1079 (2004)). Por lo tanto, la AS160 parece ser una diana aguas abajo de la AMPK en la mediación del consumo de glucosa en músculos esqueléticos.

Tomados juntos, todos estos efectos metabólicos proporcionan evidencia de que la AMPK suprime la gluconeogénesis y producción de lípidos en el hígado, a la vez que disminuye la deposición de lípidos hepáticos a través de una oxidación de lípidos incrementada, mejorando así el perfil de glucosa y lipídico en T2D.

Más recientemente se ha hecho evidente la participación de la AMPK en la regulación de metabolismo no solamente celular sino también de la energía del cuerpo completo. Se ha demostrado que la hormona leptina derivada de los adipocitos lleva a una estimulación de AMPK y por lo tanto a un incremento 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", *Nature*, 415, 339 (2002)). La adiponectina otra hormona derivada de adipocitos que lleva a un metabolismo mejorado de carbohidratos y lípidos, ha demostrado estimular la AMPK en hígado y músculos esqueléticos (Yamanauchi T. et al., "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002)), Tomas E. et al., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose

transport by ACRP30 globular domain: Acetil-CoA carboxilase inhibition and AMP-activated protein kinase activation" PNAS, 99, 16309, (2002)). La activación de la AMPK en estas circunstancias parece ser independiente del incremento de los niveles celulares de AMP sino más bien debida a la fosforilación por una o más quinasas corriente arriba aún por identificar. Con base en el conocimiento de las consecuencias antes mencionadas de la activación de la AMPK, se esperarían efectos beneficiosos profundos de la activación in vivo de la AMPK. En el hígado, la enzimas gluconeogénicas de expresión disminuida reducirían la producción de glucosa hepática y mejorarían la homeostasis de glucosa global, y tanto la inhibición directa y/o la expresión reducida de la enzimas clave en el metabolismo de los lípidos incrementarían el consumo de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos con un mejoramiento resultante de la homeostasis de glucosa y, debido a una reducción en la acumulación de triglicéridos intramiositos, a una acción mejorada de la insulina. Finalmente, el incremento en el gasto de energía debería llevar a un descenso en el peso corporal. Se esperaría que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico reduzca significativamente el riesgo de adquisición de enfermedades cardiovasculares.

Varios estudios en roedores soportan esta hipótesis (Bergeron R. et al. "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 (beta)-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean y obese Zucker rats", Diabetes, 50, 1076 (2001), Song S.M. et al., "5- aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in Insulinresistant diabeted (ob/ob) mice", 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", Biochem. y 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", Diabetes, 51, 2199 (2002)). Hasta hace muy poco la mayor parte de los estudios in vivo se habían basado en el activador AICAR de AMPK, un precursor permeable a las células de ZMP. El ZMP actúa como un imitador intracelular de AMP y, cuando se acumula a niveles suficientemente altos, es capaz de estimular la actividad de AMPK (Corton J.M. et al. "5- aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase en Intact cells?", Eur. J. Biochem., 229, 558 (1995)). Sin embargo, el ZMP también actúa como un imitador de AMP en la regulación de otras enzimas, y por lo tanto no es un activador específico de AMPK (Musi N. and Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", Current Drug Targets-immune, Endocrine and Metabolic Disorders, 2 119 (2002)). Varios estudios in vivo han demostrado efectos beneficiosos de la administración tanto aguda como crónica de AICAR en modelos de roedores de obesidad y diabetes tipo 2 Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboximide-1 b-D ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", Diabetes, 50, 1076, (2001), Song S.M. et al., " 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide treatment improves glucose homeostasis in Insulin resistant diabetic (ob/bo) mice" , 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" Biochem.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", Diabetes, 51, 2199 (2002)). Por ejemplo, la administración de AICAR durante siete semanas en ratas obesas Zucker (fa/fa) lleva a una reducción en los triglicéridos y ácidos grasos libres en el plasma, un incremento en el colesterol HDL, y a una normalización en el metabolismo de la glucosa tal como ha sido establecido mediante una prueba de tolerancia a glucosa oral (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", Nature, 415, 339, -2002)). Tanto en ratones ob/ob como en 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", Biochem. Biophys. Res. Comm., 294, 798 (2002)). Además de AICAR, se ha encontrado que el fármaco metformina para la diabetes puede activar la AMPK in vivo en altas concentraciones (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. 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", Diabetes, 51, 2074, (2002)), aunque tiene que ser determinado hasta que nivele su acción antidiabética se basa en esta activación. Como sucede con la leptina y la adiponectina, el efecto estimulador de la metformina es indirecto a través de la activación de una quinasa aguas arriba (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. Clin. Invest., 108, 1167, (2001)).

Más recientemente, se ha descrito un activador de molécula pequeña de AMPK. Este activador directo de AMPK, denominado A-769662, un miembro de la familia de la Tienopiridona in vivo induce a un descenso en la glucosa y los triglicéridos en plasma (Cool. B. et al., "Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome", cell Metab., 3, 403-416, (2006)).

Además de la intervención farmacológica, se han desarrollado varios modelos de ratones transgénicos en los últimos años, y están empezando a estar disponibles los resultados iniciales. La expresión de AMPK negativa dominante en músculos esqueléticos de ratones transgénicos ha demostrado que el efecto del AICAR en la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de la AMPK (Mu J. et al., "Role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia regulated glucose transport in skeletal muscle", Molecular Cell, 7, 1085, (2001)), y por lo tanto, probablemente, no es causada por efectos no específicos de ZMP. Estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir adicionalmente las consecuencias de la activación de AMPK. Se espera que la activación farmacológica de la AMPK tenga beneficios en el síndrome metabólico con metabolismo mejorado de la glucosa y los lípidos y una reducción en peso corporal. Para calificar un paciente como poseedor de un síndrome metabólico, debe satisfacerse tres de los cinco siguientes criterios: presión sanguínea elevada por encima de 130/85

mmHg, glucosa en sangre en ayuno por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal por encima de 40" (hombres) o 35" (mujeres) de circunferencia de la cintura, y cambios en los lípidos en la sangre tal como se define mediante el incremento de triglicéridos por encima de 150 mg/dl o descenso del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (en hombres) o 50 mg/dl (en mujeres). Por lo tanto los efectos combinados pueden lograrse a través de la activación de la AMPK en un paciente que califique como poseedor de síndrome metabólico elevaría el interés de esta diana. La estimulación de la AMPK ha demostrado estimular la expresión de la proteína 3 (UCP3) no acoplante del músculo esquelético (Zhou m. et al., "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", *AM. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, E622, (2000)) y por lo tanto podría ser una manera de evitar el daño de las especies reactivas de oxígeno. La NO sintasa endotelial (eNOS) ha demostrado ser activada a través de la fosforilación mediada por AMPK (Chen Z.-P. et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), por lo tanto la activación de la AMPK puede ser utilizada para mejorar los sistemas circulatorios locales.

La AMPK tiene un papel en la regulación de la ruta mTOR. La mTOR es una serina/treonina quinasa y es un regulador clave de la síntesis de proteínas. Para inhibir el crecimiento celular y proteger las células de la apoptosis inducida por ayuno de glucosa, la AMPK fosforila la TSC2 en Thr-1227 y Ser-1345 incrementando la actividad del complejo TSC1 y TSC-2 para inhibir la m-TOR. Además, la AMPK inhibe la acción de la mTOR por fosforilación en Thr-2446. Así, la AMPK indirecta y directamente inhibe la actividad de la mTOR para limitar la síntesis de proteínas. La AMPK también puede ser una diana terapéutica para muchos cánceres que tienen acción constitutiva sobre la ruta de señalización PI3K-Akt. El tratamiento de diversas líneas celulares de cáncer mediante AICAR atenúa la proliferación celular tanto en estudios in vitro como in vivo (Giri R; R., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo vía AMP-activated protein kinase (AMPK)", *J. Biol. Chem.* (2005)). Dos informes relacionan el tratamiento de metformina con un riesgo menor de cáncer en pacientes diabéticos (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, 330,1304-1305, (2005))

La activación de la AMPK por AICAR ha demostrado reducir la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, dando como resultado la supresión de la proliferación en células cancerosas de próstata. Muchas células cancerosas despliegan una velocidad marcadamente incrementada de síntesis de ácidos grasos de novo correlacionada con altos niveles de FAS. La inhibición de FAS suprime la proliferación de células cancerosas e induce la muerte celular. Así, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es una diana clara para la terapia farmacológica de los cánceres.

En algunas publicaciones se ha descrito que la AICAR es un activador de AMPK que ejerce enfermedades antiinflamatorias. Se ha observado que el AICAR atenúa la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios (S. Giri et al. *J. Neuroscience* 2004, 24:479-487), El AICAR en modelos de rata e in vitro atenúa la progresión de EAE, limitando la infiltración de leucocitos a través de la barrera sangre cerebro (BBB) (N. Nath. Et al. *J. of Immunology* 2005, 175:566-574; R. Prasad et al. *J. Neurosci Res.* 2006, 84:614-625) y se ha sugerido recientemente que los agentes activadores de AMPK actúan como agentes anti-inflamatorios y pueden mantener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/ enfermedad de Twitcher (un trastorno neurológico heredado) (S.Giri et al. *J. Neurochem.* 2008, Mar 19).

Técnica anterior

La US 5,602,144 revela derivados de tienopiridona para el tratamiento de isquemia cerebral o esquizofrenia.

La US 7,119,205 revela derivados de tienopiridonas para el tratamiento útil para el tratamiento de diabetes, obesidad como activadores AMPK.

La WO2007019914 revela derivados de tienopiridona para el tratamiento útil para el tratamiento de diabetes, obesidad como activadores AMPK.

La WO 03/101979 A1 revela otros derivados de tiofeno como ingredientes de composiciones antihelmínticas e insecticidas.

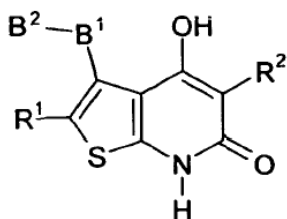
H.-P. Buchstaller et al. describen las tieno[2,3-b]piridinonas como antagonistas en el sitio glicina del receptor de N-metil-D-aspartato en *Scientia Pharmaceutica* (Sci. Pharm.) 68, 3-14 (2000).

La WO 2007/072094 A1 revela otras tieno[2,3-b]piridinonas útiles para el tratamiento de trastornos neurológicos, psiquiátricos y gastrointestinales.

G. Zhao et al. Describe otros derivados de tienopiridona como activadores de AMPK en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 3254-3257.

Resumen de la invención

La invención relacionada con compuestos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

en el cual :

R¹ indica H, A, OA, OH, Hal, NO₂, COOA, COOH, CHO, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A SO₂NH₂,

5 Ar o Het,

R² indica Ar o piridilo,

B¹ indica Ar -diilo o Het-diilo,

B² indica Ar o Het,

Ar indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal,

10 OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A CN, C(=NH)NH₂, C

(=NH)NHOH y/o Het,

Het indica un heterociclo insaturado o aromático mono o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser mono, di o trisustituidos por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,

15 A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 Átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F,

Cl y/o Br, o indica cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

y sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

20 Algunos compuestos preferidos de la fórmula (I) son los siguientes:

3-bifenil-4-il- 4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

25 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-5-fenil-3-(2'-triflurometilbifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(3'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

30 3-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-5-fenil-3-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(3'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona ,
 3-(4'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilsulfonilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-bifenil-4-il-5-(4-cianofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 10 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 Metilo 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxilato,
 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-[4-(3-furil)fenil]-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-5-piridin-4-il-3-(4-piridin-4-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 3-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 25 4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-5-piridin-3-il-3-(4-piridin-3-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 30 4-hidroxi-3-(2',4'-dihidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3',5'-dimetoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 35 4-hidroxi-3-(4'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- 4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2,4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-2'-metoxibifenil-4-carboxílico,
 ácido 2'-hidroxi-4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
- 5 4-hidroxi-3-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[3-metoxi-4-piridin-3-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 10 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-3-carboxílico,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-3'-metoxibifenil-4-carboxílico,
- 15 4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona ,
 4-hidroxi-3-(4'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 20 4-hidroxi-3-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-bifenil-3-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 25 4-hidroxi-3-(3'-hidroxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-(2-hidroxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 30 Una selección de estos compuestos preferidos es
 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 35 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

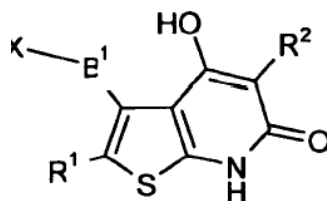
- 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona clorhidrato,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 10 4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

Una selección de estos compuestos preferidos es

- 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 25 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 30 4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-

La invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos y con un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 y solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos,

- 35 caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



Fórmula (II)

en donde R^1 , R^2 , B^1 tiene los significados indicados en la reivindicación 1,
y X indica un átomo de halógeno, Cl, Br, I, preferiblemente átomo de Cl, Br,

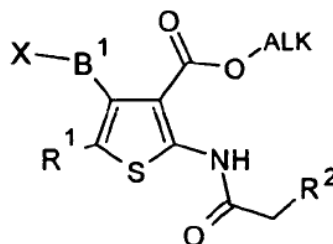
5 se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico $B^2-B(OH)_2$,

donde B^2 es como se define en la reivindicación 1

bajo condiciones de reacción de Suzuki (Journal of organometallic chemistry, 1999, 576(1-2), 147-168 / Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (2nd Edition) (2002), 1, 591-598),

y/o una base o ácido de la fórmula (I) es convertida en una de sus sales.

10 Los compuestos de la fórmula (II) se sintetizan mediante una reacción de ciclización a partir de compuestos de la fórmula (III) bajo condiciones básicas

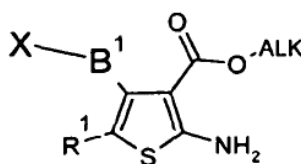


Fórmula (III)

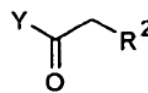
en donde R^1 , R^2 , B^1 tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

15 y ALK indica C_1-C_6 alquilo.

El compuesto de la fórmula (IV), el compuesto de la fórmula (V) son materiales de partida para el proceso químico



Fórmula (V)



Fórmula (IV)

20 en donde R^1 , R^2 , B^1 tiene los significados indicados en la reivindicación 1, ALK indica C_1-C_6 alquilo y Y indica OH o halógeno, preferiblemente Cl o Br.

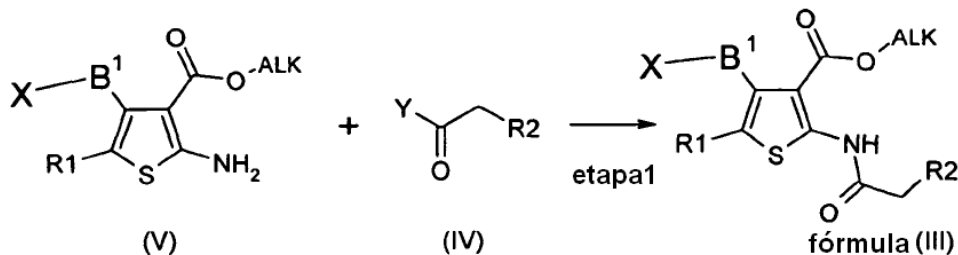
El compuesto de partida 2-aminotiofeno (IV) es disponible comercialmente (chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim) o se prepara fácilmente por parte de una persona experimentada en la técnica mediante una reacción de Gewald descrita en Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, page 333, 1999.

25 En los compuestos de la fórmula IV, Y es preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado por reacción, tal como por ejemplo, un éster activado, un imidazol o un alquilsulfoniloxi que tiene 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene de 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi), usando agentes de acoplamiento tales como carbodiimidazol (CDI), dicitohexilcarbodiimina (DCC) preferiblemente DCC. Cuando el agente de acoplamiento es una carbodiimina, el derivado preferido se describe en la referencia del siguiente enlace de Internet

(<http://chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>).

El compuesto de la fórmula (I) se manufactura en un proceso químico de tres etapas:

a) Etapa 1



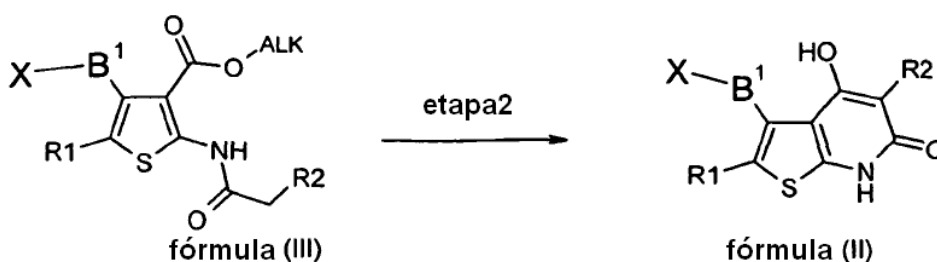
5 El aminotiazol (V) reacciona con los compuestos IV:

- si Y es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl, se hace reaccionar en un solvente inerte como tetrahidrofurano, dioxano, preferiblemente dioxano de cero a 100 grados durante 5 minutos hasta 24 horas para preparar los compuestos de la fórmula (III).

10 - si Y es un OH, se hace reaccionar en un solvente no prótico como tetrahidrofurano, dioxano, preferiblemente tetrahidrofurano con un agente de condensación tal como carbodiimidazol, dicitohexilcarbodiimina (DCC), preferiblemente DCC desde cero hasta la temperatura de reflujo del solvente durante 15 minutos hasta 24 horas, preferiblemente a temperatura ambiente a reflujo de solvente durante la noche.

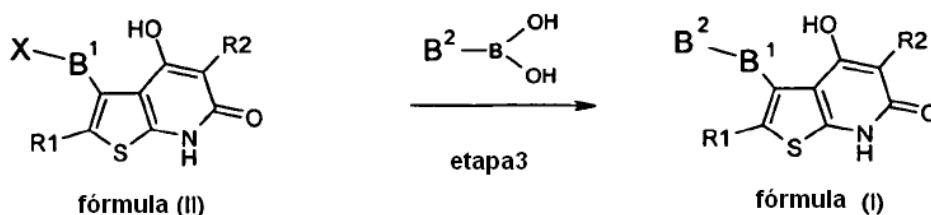
15 Solventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilén glicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitritos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético, compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzeno, ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de dichos solventes.

b) Etapa 2



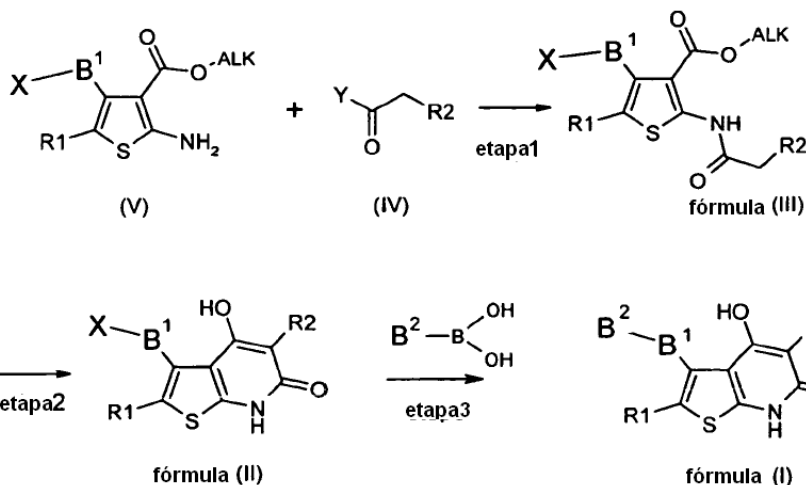
25 El compuesto de la fórmula (III) se cicliza entonces bajo condiciones básicas para sintetizar el compuesto de la fórmula (II) mediante una reacción de ciclización utilizando una base como por ejemplo hexametildisililazan, una sal de potasio o sodio, por ejemplo tertioamilato de sodio o potasio, etilato de sodio preferiblemente con el uso de hexametildisililazida en un solvente inerte, preferiblemente en tetrahidrofurano, dioxano, tolueno a 20°C hasta 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente durante 30 minutos a 24 horas y más preferiblemente durante 30 minutos a 30 tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como el tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilén glicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético, compuestos nitro, tales como nitroetano o nitrobenzeno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de dichos solventes.

c) Etapa 3



El compuesto de la fórmula (I) se manufactura mediante una reacción de Suzuki utilizando un derivado de ácido borónico tal como por ejemplo un ácido aril borónico en presencia de una base preferiblemente una sal de carbonato y más preferiblemente un carbonato de cesio en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis paladio (trifenilfosfina) bajo atmósfera inerte en una mezcla de solventes tales como solvente aprótico polar / solvente inerte / solvente prótico/agua. La combinación de solventes es preferiblemente dimetilformamida / tolueno / etanol / agua con una relación 10/1/6/3 o 25/2.6/15/7.5 a 20 grados hasta temperatura de reflujo del solvente desde una a 48 horas, preferiblemente de 6 a 24 horas.

10 El proceso químico de tres etapas se resume en el esquema 1



La invención también se relaciona con formas racémicas, formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales orgánicas o minerales de los compuestos de la fórmula general (I), así como sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polimórficas y las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I). La presente invención está dirigida no solamente a mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales de los mismos, así como a mezclas de estos en todas las proporciones. La invención también se relaciona con los estereoisómeros (incluyendo los isómeros E, Z) y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Los solvatos de los compuestos se toman en el sentido de aducciones de moléculas solventes inertes sobre los compuestos los cuales se forman obedeciendo a su fuerza atractiva mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Los derivados farmacéuticamente útiles se entiende como, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o ingrediente farmacéutico activo que produce una respuesta biológica o médica que se busca o pretende, por ejemplo, por parte de un investigador o médico, en un tejido, sistema, animal o humano. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad la cual, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o prevención de efectos laterales o también la reducción del avance de una enfermedad, condición, trastorno o efectos laterales o también la reducción en el avance de una enfermedad, condición o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

La invención también se relaciona con mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estos son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

Para todos los radicales que se presentan más de una vez, sus significados son independientes uno de otro.

- 5 Más arriba y más adelante, los radicales y los parámetros R^1 , R^2 , R^3 , tienen los significados indicados por la fórmula I, a menos que se indique otra cosa expresamente.

10 A indica alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente also pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de manera adicional preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

15 A de forma muy particular preferiblemente indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A preferiblemente indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 Átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F y/o Cl.

Cicloalquilo preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R^1 preferiblemente indica H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo.

R^2 preferiblemente indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A

20 o indica piridilo.

B^1 es Ar-diilo, indica grupo 1,2 fenileno o 1,3 fenileno o 1,4 fenileno el cual es no sustituido o mono, di, tri o tetrasustituido por A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A.

25 Preferiblemente B^1 indica 1,4 fenileno el cual es no sustituido o mono, di, tri, tetrasustituido por A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A B^1 también indica Het-diilo el cual preferiblemente significa Het-diilo, lo más preferiblemente 2,5 piridilo.

B^2 preferiblemente indica preferiblemente indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A o indica Het.

30 Ar indica, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o pmetoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o pacetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o pcarboximetoxifenilo, de forma adicional preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox- 3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

45 Sin relación con sustituciones adicionales, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, adicionalmente preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-inolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, de forma adicional preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos pueden estar también parcial o completamente hidrogenados. Het puede indicar así también, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, de forma adicional preferiblemente 2,3-metilenedioxifenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 2,3-etilenedioxifenilo, 3,4-etilenedioxifenilo, 3,4-(difluorometilenedioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenedioxi)fenilo o also 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, adicionalmente preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het denota preferiblemente un heterociclo mono o bicíclico aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S. Lo más preferiblemente Het denota piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo.

De acuerdo con lo anterior, la invención se relaciona, en particular, con compuestos de la fórmula (I) en los cuales al menos uno de los dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados más arriba. Algunos grupos preferidos de compuestos puede expresarse por las siguientes subfórmulas la a lh, las cuales se conforman a la fórmula I y en las cuales los radicales no designados en mayor detalle tienen los significados indicados para la fórmula I, pero en los cuales

in la R¹ indica H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo;

en lb R² indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A;

en lc B¹ indica Ar -diilo cuyo dicho compuesto es es 1,2 fenileno o 1,3 fenileno o 1,4 fenileno group, el cual es no sustituido o mono, di, tri, tetrasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A;

en ld B² indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH:

in le Het indica un heterociclo aromático mono o bicíclico que tiene 1 a 4 Átomos de N, O y/o S;

en lf Het indica piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolyl;

en lg A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 Átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br;

en lh R¹ indica H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A SO₂NH₂ o fenilo ;

R² indica fenilo, naftilo cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, , COOA,

y derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente utilizables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

De acuerdo con lo anterior, la invención se relaciona, en particular, con los compuestos de la fórmula I en el cual al menos uno de los dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas la a lh, las cuales se conforman con la fórmula I y en las cuales los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en las cuales

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante un cierto número de métodos bien conocidos para los experimentados en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a los descritos más adelante, o a través de modificaciones de estos métodos aplicando técnicas estándar conocidas para los experimentados en el arte de la síntesis orgánica. Todos los procesos revelados en asociación con la presente invención se contemplan para ser practicados en cualquier escala, incluyendo la escala de miligramos, gramos, multigramos, quilogramos, multiquilogramos o industrial comercial.

Será evidente que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Así, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura se entienden cubiertas, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica esté indicada específicamente. Es bien conocido en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de

estereoisómeros pueden ser separadas por técnicas estándar que incluyen, pero no se limitan a, la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase reversa y quiral, formación preferencial de sales, recristalización, y similares, o por síntesis quiral bien a partir de materiales de partida activos o por síntesis quiral deliberada de centros diana.

5 En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, donde éstos son deseados en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley y Sons, 1991; J. F. W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

10 Algunas reacciones pueden llevarse a cabo en la presencia de una base. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza de la base que se va a utilizar en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo puede ser utilizada igualmente aquí, dado que no tiene efectos adversos sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, tertiobutilato de potasio, tertioamilato de sodio, trietilamina, hexametildisililazida de potasio, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil litio, tales como metil litio y butil litio, y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

15 Usualmente, las reacciones se llevan a cabo en un solvente adecuado. Puede utilizarse una variedad de solventes, con la condición de que no tengan efecto adverso sobre las reacciones o sobre los reactivos involucrados. Ejemplos de solventes adecuados incluyen: hidrocarburos, los cuales pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas tales como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres tales como dietil éter, dioxano y tetrahidrofuran.

20 Las reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas. En general, encontramos conveniente ejecutar la reacción a una temperatura que va desde 0°C hasta 150°C (más preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta 100°C). El tiempo requerido para la reacción puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, puesto que la reacción se efectúa bajo las condiciones preferidas delineadas más arriba, se prefiere un periodo desde 3 horas hasta 20 horas.

25 Los compuestos así preparados pueden ser recuperados a partir de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos pueden ser recuperados por eliminación por destilación del solvente desde la mezcla de reacción o, si es necesario, después de eliminar el solvente por destilación desde la mezcla de reacción, se vierte el residuo en agua seguido por extracción con un solvente orgánico inmiscible en agua y destilación del solvente del extracto. Adicionalmente, el producto, si se desea, puede ser purificado adicionalmente por diversas técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, principalmente cromatografía de columna o cromatografía de capa fina preparativa.

30 Sales farmacéuticas y otras formas

Los dichos compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden ser derivadas a partir de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son en su mayoría preparadas por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I están incluidas de la misma forma. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, sales de adición ácida aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato,

metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no pretende representar una restricción. De las sales antes mencionadas, se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalino sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreo calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados utilizando agentes tales como haluros de (C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de (C₁₀-C₁₈)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceites pueden prepararse de acuerdo con la invención utilizando tales sales.

Las sales farmacéuticas antes mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomaleato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede ser regenerada poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en ciertos aspectos de las sales correspondientes formadas con las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de otra manera corresponden a las formas de base libre respectivas de las mismas.

Como se mencionó, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede ser regenerado poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en ciertos aspectos de las formas de sal correspondientes de los mismos con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas del ácido libre respectivas de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que sea capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en conexión con lo presente se entiende que significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si su forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada la cual no tenía anteriormente y que puede tener aún una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser quirales obedeciendo a su estructura molecular y pueden presentarse concordantemente en diversas formas enantioméricas. Por lo tanto pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos mediante mediciones químicas o físicas conocidas para la persona experimentada en la técnica o incluso empleados como tales en la síntesis.

- 5 En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos con protección adecuada en N (por ejemplo N-benzoilprolina o N-benzenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una
10 resolución de enantiómeros cromatográfica con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados sobre sílica gel). Eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetnitrilo, por ejemplo, en la relación de 82:15:3.
- 15 Para la resolución quiral de los racematos pueden usarse los siguientes ácidos y aminas: como ejemplos, pueden utilizarse los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L- tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilo hidrogenofosfónico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o cualquier mezcla de ellos.

Como ejemplos, pueden utilizarse las siguientes aminas quirales: quinina, brucina, (S)-1-(benciloximetil)propilamina (III), (-)-efedrina, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-1,3-oxazolidina, (R)-1-fenil-2-p-toliletilamina, (S)-fenilglicinol, (-)-N-metilefedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol, (S)-a-metilbencilamina o cualquier mezcla de ellas.

- 25 La invención se relaciona adicionalmente con el uso de los compuestos y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento (composición farmacéutica), en particular por métodos no químicos. Pueden convertirse en una forma de dosificación adecuada aquí junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

- 30 La invención se relaciona adicionalmente con medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación.

- 35 Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, particularmente de manera preferible 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición de enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones en unidades de dosificación son aquellas que comprenden una dosis o parte de una dosis diaria, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente
40 de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse utilizando un proceso que es conocido en general en el arte farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico).

- 45 Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en el arte farmacéutico, por ejemplo, mediante la combinación del ingrediente activo con el excipiente (s) o adyuvante (s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma, o emulsiones líquidas de aceite en agua o
50 emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de ingrediente activo puede ser combinado con un excipiente oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable inerte, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan por trituración del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezcla del mismo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por
55 ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes de la misma manera.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden agregarse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilén glicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Puede agregarse un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que la cápsula ha sido ingerida.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse de la misma forma en la mezcla aglomerantes, lubricantes y desintegrantes adecuados así como colorantes. Aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos a partir de maíz, goma natural y sintética, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan mediante, por ejemplo, la preparación de una mezcla en polvo, granulación o presión en seco de la mezcla, adición de un lubricante y un desintegrante y presión de la mezcla completa para producir tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una forma adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglomerante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede ser granulada por humectación con un aglomerante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándolo a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede ser transportada a través de una máquina formadora de tabletas, produciendo grumos de forma no uniforme que son rotos para formar gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de prevenir la adhesión a los moldes de formación de las tabletas. La mezcla lubricada luego se presiona para producir las tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser combinados con un excipiente inerte de flujo libre y luego presionados directamente para dar tabletas sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente también una capa protectora transparente u opaca consistente de una capa sellante de shellac, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa de brillo de cera. Los colorantes pueden ser agregados a estos recubrimientos con el fin de dar la capacidad de diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires en la forma de unidades de dosificación para que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Los solubilizantes y emulsificantes, tales como, por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado y éteres de polioxietilén sorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de yerbabuena o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares, pueden agregarse de la misma manera.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para administración oral, si se desea, pueden ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede ser preparada de tal manera que la liberación sea extendida o retardada, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o inclusión del material polimérico en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicamente de los mismos pueden administrarse también en la forma de sistemas de administración con liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden ser acoplados a polímeros solubles como vehículos del medicamento objeto. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polietilén óxido polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden ser acoplados adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables los cuales son adecuados para alcanzar la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfifáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como apósitos independientes para un contacto extendido cercano con la epidermis del recipiente. Así, por ejemplo, el

ingrediente activo puede ser suministrado a partir del apósito por iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden ser formulados como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

5 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como un ungüento o crema tópicos. En el caso de una formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado bien sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede ser formulado para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas para ojos, en las cuales el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastas, pastillas y lavados bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en la forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las cuales la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrones, el cual se administra en la forma en el cual se toma la aspiración, esto es por inhalación rápida a través de las vías nasales a partir de un contenedor que contiene el polvo y que se sostiene cercano a la nariz. Formulaciones adecuadas para administración como aspersión nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente divididos en partículas, los cuales pueden ser generados por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aspersiones.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyecciones acuosas y no acuosas estériles que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que va a ser tratado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en contenedores de dosis individuales o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenados en estado de secado por congelación (liofilizados), de tal manera que solamente es necesaria la adición de un líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

35 Sobra decir que, además de los constituyentes mencionados particularmente más arriba, las formulaciones pueden también contener otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del humano o animal, la condición de enfermedad precisa que requiere tratamiento, y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y está determinado finalmente por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente de forma típica en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está usualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede ser administrada como una dosis individual por día o generalmente en una serie de dosis parcial (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos

55 Los siguientes ejemplos ilustran la invención los materiales de partida utilizados son productos conocidos o productos preparados de acuerdo con procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan sobre una base en peso, a menos que se mencione otra cosa. Los compuestos se caracterizan especialmente a través de las siguientes técnicas analíticas.

Los espectros RMN fueron adquiridos utilizando un espectrómetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

Las masas fueron determinadas por HPLC acoplado con un detector de masas Agilent Series 1100. Los puntos de fusión (m.p.) fueron medidos sobre un bloque Stuart Scientific.

Intermedio 1:

5 3-(4-bromofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

Etapa 1: A una solución de etilo 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofen-3-carboxilato (12 g, 36.8 mmol) en dioxano (100 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de fenil acetilo (5.84 mL) en dioxano (100 mL). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. El solvente fue retirado bajo presión reducida y el sólido amarillento restante fue tomado en una cantidad mínima de acetato de etilo. Se agregó éter de petróleo y se recuperó un sólido blancuzco (14.3g).

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 10.98 (bs, 1H), 7.53-7.20 (m, 9H), 6.93 (s, 1 H), 4.01 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 0.91 (t, 3H).

Etapa 2: A una solución del compuesto previo (14.3 g) en tetrahidrofurano (360 mL) se agregó hexametildisilazano de potasio (256 mL, 0.5 M en tolueno). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue detenida con solución clorhídrica (4 M) y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y el solvente se retiró bajo presión reducida. El aceite amarillo restante fue tomado en un mínimo de acetato de etilo. Se agregó éter de petróleo y el sólido blancuzco formado (11 g) fue recuperado.

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 7.55-7.40 (dd, 4H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.06 (s, 1 H).

Intermedio 2:

20 3-(4-bromofenil)-4-hidroxi-5-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3. b]piridin-6-ona

Etapa 1: A una solución de etilo 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofen-3-carboxilato (10 g, 30.7 mmol), clorhidrato de ácido 3-piridil acético (12.8 g) en tetrahidrofurano (200 mL) se agregó disclohexilcarbodiimida (15 g). La solución fue calentada a reflujo durante la noche y luego se filtró. La fase orgánica fue tomada en acetato de etilo y lavada con solución de bicarbonato de sodio. La solución orgánica fue secada sobre sulfato de sodio el solvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido crudo obtenido fue lavado con una mezcla de éter de petróleo/mínimo de acetato de etilo. Se recuperó un sólido blancuzco (9.8 g).

25 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 11.10 (bs, 1H), 8.59 (s, 1 H), 8.53 (d, 1H), , 7.82 (d, 1 H), 7.54 (d, 2H), 7.41 (dd, 1 H), 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 1 H), 4.06 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 0.96 (t, 3H).

Etapa 2: Al compuesto previo (5 g, 11.2 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) se agregó hexametildisilazano de potasio gota a gota (90 mL, 0.5M solución en tolueno). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se tomó en una mezcla acetato de etilo/agua. La fase acuosa fue concentrada parcialmente hasta que precipitó un sólido. Este fue filtrado (3.46 g) y lavado con acetato de etilo; MS: 399.0 (M+1);

30 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.09 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H).

Ejemplo 1:

35 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ona

Etapa 1: Una solución del intermedio 1 de la etapa 1 (2 g, 4.50 mmol), ácido 2-metoxifenil borónico (1.37 g), carbonato de cesio (4.40 g) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (468 g) bajo argón en una mezcla de tolueno (55 mL)/etanol (65 mL)/ agua (32 mL) fue calentada durante la noche a 80°C. La solución fue filtrada sobre un paño de Celite® y tomada en acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con solución hidroclicórica (4M) luego secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el sólido crudo obtenido (1.57 g) fue lavado con una mezcla de éter de petróleo/mínimo de acetato de etilo.

40 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 11.01 (bs, 1H), 7.67-7.03 (m, 13H), 6.99 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.96 (t, 3H).

Etapa 2: Una solución del compuesto previo (1.54 g, 3.27 mmol), N-clorosuccinimida (0.48 g) en cloroformo (20 mL) fue calentado durante la noche a 50°C. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue tomado en acetato de etilo. Esta solución fue lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue retirado bajo presión reducida y el aceite remanente fue cristalizado con una mezcla de isopropil éter/mínimo de acetato de etilo. El sólido formado (1.18 g) fue filtrado.

45 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 11.51 (bs, 1 H), 7.50-7.13 (m, 13H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (q, 2H), 3.76 (s, 3H), 0.79 (t, 3H).

50

Etapa 3: A una solución de hexametildisilazano de potasio (18.6 mL, 0.5 M en tolueno), se agregó gota a gota el compuesto previo (1.18 g, 2.32 mmol, en 45 mL de tetrahidrofurano). Después de 1 hora, los solventes fueron retirados bajo presión reducida y se agregó una solución de ácido clorhídrico (4 N) al sólido crudo. Después de unos pocos minutos de agitación, el sólido fue filtrado (1 g) y lavado con una mezcla de éter de petróleo/mínimo de acetato de etilo; MS: 460.0 (M+1);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 7.55-7.06 (m, 13H), 3.80 (s, 3H)

Ejemplo 2:

4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

A una solución del intermedio 1 (0.4 g, 1 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (277 mg), carbonato de cesio (981 mg) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (100 mg) bajo argón en una mezcla de dimetilformamida (10 mL)/tolueno (1 mL)/etanol (6 mL)/agua (3 mL) fue calentada durante la noche a 80°C. La solución fue filtrada sobre un paño de Celite® y se concentró bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo. El sólido precipitado (244 mg) fue filtrado y lavado con agua, solución clorhídrica (4 M), acetonitrilo y éter de petróleo; MS: 412.1 (M+1);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 7.52-7.45 (m, 4H), 7.37-7.23 (m, 6H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H).

Ejemplo 3:

4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-(piridina-3-il)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ona

A una solución del intermedio 2 (1 g, 250 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (0.69 g), carbonato de cesio (2.45 g) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (260 mg) bajo argón en una mezcla de dimetilformamida (25 mL)/tolueno (2.6 mL)/etanol (15 mL)/agua (7.5 mL) fue calentada durante 6 horas a 80°C. La solución fue filtrada sobre un paño de Celite® y concentrado bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo. El sólido precipitado (626 mg) fue filtrado y lavado con agua, acetona, acetato de etilo y éter de petróleo;

MS: 413 (M+1);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 9.66 (bs, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.79-8.77 (m, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.26-7.09 (m, 3H), 7.00-6.83 (m, 2H).

Ejemplo 4:

4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-(piridina-3-il)-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ona

Una solución del intermedio 2 (1 g, 250 mmol), ácido 3-hidroximetilfenil borónico (0.76 g), carbonato de cesio (2.45 g) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (260 mg) bajo argón en una mezcla de dimetilformamida (25 mL)/tolueno (2.6 mL)/etanol (15 mL)/agua (7.5 mL) fue calentada durante la noche a 80°C. La solución fue filtrada sobre un paño de Celite® y se concentró bajo presión reducida. Se agregaron acetonitrilo y solución clorhídrica (5 M). El sólido precipitado (527 mg) fue filtrado y lavado con agua, acetato de etilo y éter de petróleo; MS: 427.1 (M+1);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 8.89-8.01 (m, 4H), 7.65-7.29 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 4.56 (s, 2H).

Ejemplo 5: 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

Etapa 1: Una solución de 5-acetil-2-cloro-piridina (4.45 g, 2.8.6 mmol), ácido 2-metoxifenil borónico (8.96 g), carbonato de cesio (27.9 g) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (2.97 g) bajo argón en una mezcla de tolueno (10 mL)/etanol (12 mL)/agua (6 mL) se calentó durante la noche a 80°C. La solución se filtró sobre un paño de Celite® y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado sobre sílica (diclorometano) y luego diisopropil éter);

MS: 228.1 (M+1)

Etapa 2: una solución del compuesto previo (5.73 g, 25 mmol), azufre (6.47 g), cianoacetato de etilo (3.28 mL), morfolina (4.4 mL) y etanol absoluto (100 mL) fue calentada a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y se evaporó el solvente. El aceite remanente fue tomado en una mezcla de agua/acetato de etilo. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo y la fase orgánica completa fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El aceite crudo fue purificado sobre sílica (éter de petróleo 80/acetato de etilo 20) para producir el compuesto deseado (2.38 g);

MS: 355.1 (M+1).

Etapa 3: Al compuesto previo (2.38 g) en dioxano (15 mL) se agregó cloruro de fenilacetilo (1.15 mL en 5 mL de dioxano) gota a gota. Después de 2 horas, la mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad. Al aceite

remanente se agregó agua con hielo y diisopropil éter. El sólido precipitado (2.4 g) fue filtrado y lavado con agua y diisopropil éter. A este sólido en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó hexametildisilazano de potasio (40 L, 0.5 M en tolueno) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Los solventes fueron eliminados bajo presión reducida. Al aceite remanente se agregó agua y ácido acético (hasta pH 4). El sólido precipitado (1.77 g) fue filtrado y lavado con agua;

5

MS: 427.1 (M+1);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 12.09 (bs, 1 H), 9.65 (bs, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.85-7.71 (m, 3H), 7.37 (m, 9H), 3.78 (s, 3H).

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de manera similar.

10

Tabla 1

	R ¹	B ²	B ¹	R ²	MS
1	H	fenilo	1,4-fenileno	fenilo	396.1 (M+1)
2	H	2-metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
3	Cl	2-metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	460.0 (M+1)
4	H	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	412.1 (M+1)
5	Cl	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	446.0 (M+1)
6	H	2-fluorofenilo	1,4-fenileno	fenilo	414.0 (M+1)
7	H	2-metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	410.1 (M+1)
8	H	2-trifluorometilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	464.1 (M+1)
9	H	3-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	412.1 (M+1)
10	H	3-fluorofenilo	1,4-fenileno	fenilo	414.0 (M+1)
11	H	3-metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	410.1 (M+1)
12	H	4-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	412.0 (M+1)
13	H	4-fluorofenilo	1,4-fenileno	fenilo	414.0 (M+1)
14	H	4-metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	410.1 (M+1)
15	H	3-trifluorometilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	464.0 (M+1)
16	H	4-trifluorometilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	464.0 (M+1)
17	H	3-cianofenilo	1,4-fenileno	fenilo	421.0 (M+1)
18	H	3-trifluorometoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	480.1 (M+1)
19	H	4-cianofenilo	1,4-fenileno	fenilo	421.1 (M+1)
20	H	4-metilsulfonilfenil	1,4-fenileno	fenilo	474.1 (M+1)
21	H	4-fluoro-2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	430.1 (M+1)
22	H	fenilo	1,4-fenileno	4-cianofenilo	419.0 (M+1)
23	H	4-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	415.0 (M+1)

(continuación)

	R1	B ²	B ¹	R ²	MS
24	H	4-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	411.1 (M+1)
25	H	4-metoxicarbonilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	455.1 (M+1)
26	H	Fenilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	397.1 (M+1)
27	H	3-furilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	387.1 (M+1)
28	H	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	413.1 (M+1)
29	H	4-hidroxifenilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	413.1 (M+1)
30	H	Piridin-4-ilo	1,4-fenileno	Piridin-4-ilo	398.1 (M+1)
31	H	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	413.0 (M+1)
32	H	2-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	415.1 (M+1)
33	H	3-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	415.1 (M+1)
34	H	4-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	415.1 (M+1)
35	H	2-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	411.1 (M+1)
36	H	3-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	411.1 (M+1)
37	H	4-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	411.1 (M+1)
38	H	3-furilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	387.0 (M+1)
39	H	3-hidroximetilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	427.1 (M+1)
40	H	Piridin-3-ilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	398.1 (M+1)
41	H	2,4-dimetoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	456.1 (M+1)
42	H	4-fluoro-2-metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	444.1 (M+1)
43	H	2,4-dihidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	428.0 (M+1)
44	H	3,5-dimetoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	456.1 (M+1)
45	H	fenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	426.2 (M+1)
46	H	4-metilfenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	440.2 (M+1)
47	H	4-fluorofenilo	2-metoxi -1,4- ' fenileno	fenilo	444.1 (M+1)
48	H	4-hidroxifenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	442.1 (M+1)
49	H	2-hidroxifenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	442.1 (M+1)
50	H	4-metilfenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	426.2 (M+1)
51	H	4-hidroxifenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	428.1 (M+1)
52	H	4-carboxifenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	470.1 (M+1)
53	H	4-carboxifenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	456.1 (M+1)
54	H	2-metilfenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	440.1 (M+1)

55	H	3-hidroximetilfenilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	456.1 (M+1)
56	H	Piridin-3-ilo	2-metoxi -1,4-fenileno	fenilo	427.1 (M+1)
57	H	Piridin-4-ilo	3-hidroxi-1,4-fenileno	fenilo	413.1 (M+1)
58	H	3-hidroximetilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
59	H	4-hidroximetilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
60	H	2-carboxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	440.0 (M+1)
61	H	3-carboxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	438.0 (M-1)

(continuación)

	R1	B ²	B ¹	R ²	MS
62	H	4-carboxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	440.0 (M+1)
63	H	4-carboxifenilo	3-metoxi-1,4-fenileno	fenilo	470.1 (M+1)
64	H	Piridin-4-ilo	1,4-fenileno	fenilo	397.1 (M+1)
65	H	Piridin-3-ilo	1,4-fenileno	fenilo	397.1 (M+1)
66	H	3-furan	1,4-fenileno	fenilo	386.0 (M+1)
67	H	4-metoxifenilo	1,3-Fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
68	H	2-metoxifenilo	1,3-Fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
69	H	3-metoxifenilo	1,3-Fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
70	H	4-hidroximetilfenilo	1,3-Fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
71	H	3-hidroximetilfenilo	1,3-Fenileno	fenilo	426.1 (M+1)
72	H	1,3-benzodioxan-5-ilo	1,3-Fenileno	fenilo	440.0 (M+1)
73	H	Fenilo	1,3-Fenileno	fenilo	396.0 (M+1)
74	H	3-hidroxifenilo	1,3-Fenileno	fenilo	412.0 (M+1)
75	H	4-hidroxifenilo	1,3-Fenileno	fenilo	412.0 (M+1)
76	H	2-metoxifenilo	2,5-piridinileno	fenilo	427.1 (M+1)
77	H	Fenilo	2,5-piridinileno	fenilo	397.1 (M+1)
78	H	2-hidroxifenilo	2,5-piridinileno	fenilo	413.1 (M+1)

Ensayos Biológicos

5 - Actividad Enzimática

La siguiente prueba biológica permite la determinación de la eficacia de tales compuestos de la fórmula I sobre proteína AMPK ($\alpha 1\beta 1\gamma 2$ recombinante).

La enzima AMPK humana recombinante fue expresada en E. coli y fue reactivada in vitro por LKB1 antes de la determinación de la actividad enzimática.

- 10 Las actividades de la enzima AMPK fueron probadas utilizando la tecnología A Delfia. Las actividades de la enzima AMPK fueron llevadas a cabo en placas de microtitulación (regulador Hepes 50mM, pH 7.4 con ATP 125 μ M respectivamente) en presencia de un sustrato de péptido sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARA") y

activadores en diluciones seriadas. Las reacciones fueron iniciadas mediante la adición de AMPK (50-100 ng). Después de la mezcla, las placas fueron incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad enzimática fue probada utilizando un anticuerpo anti-fosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporado en el AMARAA.

5 N°: número de la molécula.

Actividad

La relación entre el porcentaje de control (actividad basal) del compuesto de la fórmula (I) a 30 µM y el porcentaje de control (actividad basal) de AMP (sustrato natural) a 30 µM.

10 Los compuestos de la fórmula (I) en la tabla 2 se consideran como activadores directos de AMPK si la relación es 90% o superior

Tabla II

No	actividad		No	Actividad
1	130		31	143
2	158		32	159
3	111		33	147
4	126		34	165
5	138		35	161
6	191		36	156
7	141		37	168
9	120		38	145
10	153		39	147
11	150		40	162
12	139		42	107
13	206		43	139
14	176		45	120
16	101		46	124
17	116		47	118
19	217		48	264
20	206		50	421
21	187		51	384
22	152		52	219
23	163		53	376
24	191		55	160
25	154		56	143
26	258		57	243
27	199		58	111
28	246		59	128
29	213			
30	212			

Consumo de glucosa en músculo

5 El músculo esquelético es el principal sitio de disposición de glucosa estimulada por la insulina y la resistencia a la insulina en este tejido activo ha sido observada largamente como un factor contribuyente en la patogénesis de la diabetes tipo 2 (T2D). Por lo tanto rutas alternativas que estimulan el consumo de glucosa en músculo esquelético independientemente de la señalización por insulina podrían mejorar potencialmente el control glicémico en sujetos con T2D. Aunque el ejercicio estimula el consumo de glucosa en músculos esqueléticos independientemente de la ruta de la insulina, los mecanismos moleculares subyacentes permanecen fundamentalmente renuentes.

10 El hallazgo de que el transporte de glucosa puede ser incrementado en músculos esqueléticos aislados en respuesta a la contracción in vitro sugiere que las rutas de señalización disparadas por la deficiente energía celular interna se pueden tener parcialmente en cuenta para el consumo de glucosa inducido por contracción. La AMPK se considera como un candidato atractivo para el consumo de glucosa en músculos esqueléticos inducido por la contracción porque se activa en paralelo con la elevación de AMP y la reducción en los depósitos de energía de fosfato de creatinina (Hubter C.A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266; 1997). Adicionalmente, la activación inducida por AICAR de AMPK incrementa el consumo de glucosa (Merrill G.F. and al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273:E1107-E1112 ; 1997).

- Consumo de glucosa en células H-2Kb (prueba celular in vitro)

La siguiente prueba celular permite la determinación del efecto de los activadores de AMPK tales como los compuestos de la fórmula (I) sobre el consumo de glucosa en un modelo celular de músculo.

20 Células H-2Kb derivadas de ratones transgénicos heterocigotes H-2Kb tsA58 fueron cultivadas en placas de 24 pozos recubiertas con matrigel y se cultivaron a 33°C durante 4 días bajo condiciones permisivas, tal como describió previamente Fryer et al. (Diabetes 49 (12): 1978, 2000).

25 Para la diferenciación en músculo, las células fueron conmutadas a condiciones de cultivo no permisivas (37°C en ausencia de interferón- γ). Después de 3 días, las células fueron incubadas durante 4 horas en medio de cultivo de DMEM 1 g/l de glucosa que contenía diferentes concentraciones de las moléculas probadas. Se midió el consumo de glucosa incubando las células durante 10 minutos con 2-desoxi-D-[1,2 ³H] glucosa radiomarcada. El consumo de glucosa fue determinado lavando rápidamente las placas 2 veces con NaCl al 0.9% enfriada con hielo. Las células fueron solubilizadas en NaOH 0.1 N durante 30 minutos. La radiactividad se determinó mediante conteo de centelleo en líquido.

Nº: número de la molécula

30 Actividad Tabla III: Concentración del compuesto (I) para un consumo de glucosa igual o superior al consumo de glucosa inducido por insulina (170 nM)

** concentración del compuesto (I) \leq 0 microMolar

* concentración del compuesto (I) $>$ 10 micro Molar

Tabla III

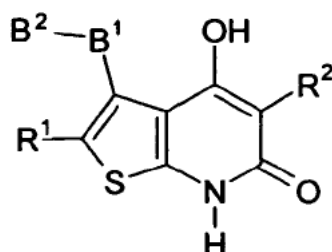
Nº	actividad
1	*
2	*
3	**
4	*
6	*
7	*
9	*
11	*
20	*
22	*
35	*
36	*

Los compuestos de la invención son capaces de incrementar el consumo de glucosa en una línea celular muscular denominada H-2Kb independientemente de la insulina.

- 5 Estos datos resultantes de una prueba enzimática seguida por una prueba celular muestran que los derivados de tienopiridona tal como se definen en la fórmula (I) son activadores directos de AMPK y estos compuestos son capaces de incrementar el consumo de glucosa preferiblemente en células musculares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

- 5 en el cual
- R1 indica H, A, OA, OH, Hal, NO₂, COOA, COOH, CHO, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂, Ar o Het,
- R² indica Ar o Het,
- 10 B¹ indica Ar-diilo o Het-diilo,
- B² indica Ar o piridilo,
- Ar indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH y/o Het,
- 15 Het indica un heterociclo insaturado o aromático mono o bicíclico que tiene 1 a 4 Átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser mono, di o trisustituidos por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,
- A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 Átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, o indica cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C,
- 20 Hal indica F, Cl, Br o I,
- y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual
- R¹ indica H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo,
- y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el cual
- B² indica fenilo, naftilo cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A o indica Het,
- y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 30 4. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en el cual B¹ indica Ar -diilo cuyo dicho compuesto es un grupo 1,2 fenileno o 1,3 fenileno o 1,4 fenileno el cual es no sustituido o mono, di, tri o tetrasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A,
- y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
5. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4 en el cual,
- Het indica un heterociclo aromático mono o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

6. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5 en el cual Het indica piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo,

5 y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

7. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6 en el cual

A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 Átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br,

y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 **8.** Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7 en el cual

R¹ indica H, A, Hal,

R² indica Ar o piridilo,

B¹ indica Ar-diilo o Het-diilo,

B² indica Ar o Het,

15 Ar indica fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH y/o Het,

20 Het indica un heterociclo insaturado o aromático mono o bicíclico que tiene 1 a 4 Átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser mono, di o trisustituidos por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,

A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 Átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, o cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

25 **9.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo

3-bifenil-4-il- 4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

30 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-5-fenil-3-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(3'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

35 3-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

40 4-hidroxi-5-fenil-3-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

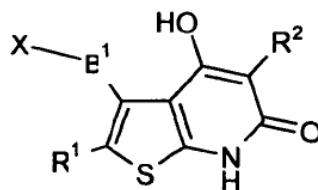
- 4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(3'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 4-hidroxi-3-(4'-metilsulfonilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-bifenil-4-il-5-(4-cianofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 10 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxilato de metilo,
 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-[4-(3-furil)fenil]-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 4-hidroxi-5-piridin-4-il-3-(4-piridin-4-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 4-hidroxi-3-(2'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 25 4-hidroxi-5-piridin-3-il-3-(4-piridin-3-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2',4'-dihidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3',5'-dimetoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 30 4-hidroxi-3-(2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 35 4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2,4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-2'-metoxibifenil-4-carboxílico,
 ácido 2'-hidroxi-4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 4-hidroxi-3-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 4-hidroxi-3-[3-metoxi-4-piridin-3-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-2-carboxílico,
 10 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-3-carboxílico,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-3'-metoxibifenil-4-carboxílico,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona ,
 4-hidroxi-3-(4'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-bifenil-3-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona ,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 25 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-(2-hidroxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 10.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo
- 30 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona, 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-
 5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 35 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 10 4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo y sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 12. Un compuesto de la fórmula (II)

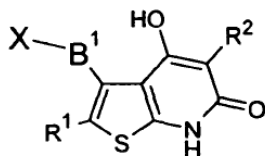


Fórmula (II)

en el cual

- 20 R¹, R², B¹ tiene los significados indicados en la reivindicación 1,
 y X es un átomo de halógeno,
 y las sales del mismo.

13. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 y solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



- 25 Fórmula (II)
- en donde R¹, R² y B¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X es Cl, Br o I,
 se hace reaccionar en una reacción de Suzuki con un derivado de ácido borónico B²-B(OH)₂, en el cual B² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

- 30 y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

14. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1-11,

y/o sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

15. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-11, y

5 sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome metabólico, diabetes, obesidad, cáncer, inflamación, enfermedades cardiovasculares.

16. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-11 como activadores directos de la AMPK.

17. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-11 para la preparación de un medicamento que incrementa el consumo de glucosa en células musculares.