

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 537**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/33** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2010 E 10800766 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2519527**

54 Título: **Activadores de tieno[2,3-b]piridinadiona de AMPK y usos terapéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

**29.12.2009 EP 09306344**

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

**03.03.2014**

73 Titular/es:

**POXEL (100.0%)  
200 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**CRAVO, DANIEL;  
HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE;  
BOLZE, SÉBASTIEN;  
LEPIFRE, FRANCK;  
FAVERIEL, LAURENT;  
DURAND, JEAN-DENIS y  
CHARON, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 445 537 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

Activadores de tieno[2,3-b]piridinadiona de AMPK y usos terapéuticos de los mismos

La invención se refiere a compuestos que son activadores directos de AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y a su uso en el tratamiento de trastornos regulados mediante la activación de AMPK. Por ejemplo, los compuestos según la invención son útiles para el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer y enfermedades cardiovasculares.

## Antecedentes e introducción a la invención

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 niveles crecientes de AMP se da en estados de reducción de la energía celular. La fosforilación de serina/treonina resultante de las enzimas objetivo conduce a una adaptación del metabolismo celular a un estado de baja energía. El efecto neto de los cambios inducidos por la activación de AMPK es la inhibición de los procesos que consumen ATP y la activación de las rutas que generan ATP, y por lo tanto la regeneración del almacenamiento de ATP. Los 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 conduce a la disminución simultánea de la síntesis de ácidos grasos (que consume ATP) y al incremento de la oxidación de ácidos grasos (que genera ATP). La fosforilación y la inhibición resultante de HMG-CoA reductasa conduce a una disminución de la síntesis de colesterol. Otros sustratos de AMPK incluyen la 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 (Muoio D. M. *et al.* "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", *Biochem. J.*, 338, 783, (1999)), malonil-CoA descarboxilasa (Sarah A. K. *et al.* "Activation of malonyl- CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside", *J. Biol. Chem.* 275, 24279, (2000)).

AMPK también está implicada en la regulación del metabolismo hepático. La producción elevada de glucosa por el hígado es una causa importante de hiperglucemia en ayunas en la diabetes tipo 2 (T2D) (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 está regulada por múltiples enzimas tales como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa, G6Pasa. La activación de AMPK inhibe 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 inhibe la gluconeogénesis actuando sobre la expresión de otros genes. Estos efectos se pueden deber a su capacidad de inhibir factores de transcripción claves 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 (2001)), o HNF-4alfa (Leclerc I. *et al.*, "Hepatocyte nuclear factor-4alpha involved in type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase" *Diabetes*, 50, 1515 (2001)) o a coactivadores transcripcionales fosforilados directos 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)) o TORC2.

AMPK se considera un candidato atractivo para la absorción de glucosa en músculo esquelético inducida por la contracción porque se activa en paralelo a la elevación de AMP y a la reducción del almacenamiento de energía en forma de fosfocreatina (Hutber *et al.* "Electrical stimulation inactivates muscle acetyl-CoA carboxylase and increases AMP-activated protein kinase" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272, E262-E66 (1997)). Además, la activación inducida por AICAR de AMPK incrementa la absorción 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)) de forma concomitante con la fusión del transportador de glucosa 4 (GLUT4) con la membrana plasmática (Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle", *Diabetes*, 48, 1667-1671 (1999)). La sobreexpresión de una subunidad inactiva alfa2 quinasa en músculo esquelético inhibe AICAR, pero reduce parcialmente la absorción de glucosa estimulada por la 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 que otras rutas median en la absorción de glucosa inducida por la contracción, mientras que es evidente que AMPK media en el efecto de AICAR sobre la absorción de glucosa.

A pesar de los estudios exhaustivos sobre los estímulos anteriores que activan AMPK, falta la investigación sobre

el/los sustrato(s) posterior(es) de la absorción de glucosa mediada por AMPK. Los informes más recientes revelaron que el sustrato de Akt de 160 kDa (AS160) es un sustrato importante posterior a Akt que está implicado en la absorción de glucosa estimulada por insulina. Además de insulina, la contracción y activación de AMPK mediante AICAR está asociada a una fosforilación incrementada de AS160 en el músculo esquelético de roedor. La fosforilación de AS160 se reduce o inhibe en el músculo esquelético de ratones con inactivación de AMPK  $\alpha_2$ , inactivación de  $\beta_3$ , y  $\alpha_2$ -quinasa inactiva en respuesta al tratamiento con 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 la absorción reducida de glucosa estimulada por AICAR en el músculo esquelético de dichos ratones (Jorgensen S.B. *et al.* "Knockout of the  $\alpha_2$  but not  $\alpha_1$  5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 $\beta$ -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle", *J. Biol. Chem.* 279, 1070-1079 (2004)). Por lo tanto, AS160 parece ser un objetivo posterior de AMPK en la mediación de la absorción de glucosa en el músculo esquelético.

En conjunto, todos estos efectos metabólicos demuestran que AMPK inhibe la gluconeogénesis hepática y la producción de lípidos, a la vez que se disminuye el depósito hepático de lípidos por medio de una oxidación incrementada de lípidos, por lo que se mejoran los perfiles de glucosa y lípidos en T2D.

Más recientemente, se ha hecho evidente la implicación de AMPK en la regulación del metabolismo energético no solamente celular, sino también de todo el organismo. Se demostró que la hormona derivada de adipocitos leptina conduce a una estimulación de AMPK y por lo tanto a un incremento de la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético (Minokoshi Y. *et al.* "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339 (2002)). Se ha demostrado que la adiponectina, otra hormona derivada de adipocitos que conduce a un metabolismo mejorado de carbohidratos y lípidos, estimula AMPK en hígado y músculo esquelético (Yamanauchi T. *et al.* "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002), Tomas E. *et al.* "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation" *PNAS*, 99, 16309, (2002)). La activación de AMPK en estas circunstancias parece independiente de los niveles crecientes de AMP celular, pero más bien debido a la fosforilación por una o más quinasas anteriores todavía por identificar.

Basándose en el conocimiento de las consecuencias anteriormente mencionadas de la activación de AMPK, se esperarían efectos muy beneficiosos de la activación *in vivo* de AMPK. En el hígado, sería de esperar que la expresión disminuida de enzimas gluconeogénicas redujera la producción de glucosa hepática y mejorase la homeostasis global de la glucosa; sería de esperar que la inhibición directa y/o la expresión reducida de enzimas clave en el metabolismo de lípidos incrementase la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con la mejora resultante de la homeostasis de la glucosa y, debido a una reducción de la acumulación de triglicéridos intramiocitarios, mejorase la acción de la insulina. Finalmente, el incremento del gasto de energía debería conducir a una disminución del peso corporal. Sería de esperar que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico redujera significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Varios estudios en roedores apoyan esta hipótesis (Bergeron R. *et al.* "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 $\beta$ -D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076 (2001), Song S.M. *et al.* "5-aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *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. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798 (2002), Buhl E. S. *et al.* "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199 (2002)). Hasta hace poco tiempo, la mayoría de estudios *in vivo* se basaban en el activador de AMPK AICAR, un precursor con permeabilidad celular de ZMP. ZMP, un análogo estructural de AMP, actúa como una molécula mimética de AMP intracelular y, cuando se acumula a niveles suficientemente elevados, 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 in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, 229, 558 (1995)). Sin embargo, ZMP también actúa como una molécula mimética de AMP en la regulación de otras enzimas, y por lo tanto no es un activador específico de AMPK (Musi N. y 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 administraciones de AICAR agudas y crónicas en modelos de roedor de obesidad y diabetes tipo 2 (Bergeron R. *et al.* "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 $\beta$ -D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076, (2001), Song S.M. *et al.* "5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide treatment improves glucose homeostasis in insulin resistant diabetic (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. 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 de 7 semanas en la rata obesa (fa/fa) Zucker conduce a una reducción de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, un incremento del colesterol de HDL, y una normalización del metabolismo de la glucosa tal como se determina mediante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (Minokoshi Y. *et al.* "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339, (2002)). En los ratones ob/ob y db/db, la

administración de AICAR de 8 días reduce la glucosa sanguínea 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 descubrió que el fármaco para diabetes metformina puede activar AMPK *in vivo* a concentraciones elevadas (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 se tiene que determinar hasta qué punto su acción antidiabética se basa en esta activación. Como con leptina y adiponectina, el efecto estimulador de metformina es indirecto a través de la activación de una quinasa anterior (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 AMPK de molécula pequeña. Este activador directo de AMPK, denominado A-769662, es una tienopiridona e induce *in vivo* una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos (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 actualmente están disponibles los resultados iniciales. La expresión de AMPK negativo dominante en el músculo esquelético de ratones transgénicos demostró que el efecto de AICAR sobre la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de 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 está provocado por efectos inespecíficos de ZMP. Los estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir adicionalmente las consecuencias de la activación de AMPK. Se espera que la activación farmacológica de AMPK tenga beneficios en el síndrome metabólico con un metabolismo mejorado de la glucosa y de los lípidos y una reducción del peso corporal. Para declarar que un paciente tiene el síndrome metabólico, se deben cumplir tres de los cinco criterios siguientes:

- 1) tensión arterial elevada (por encima de 130/85 mmHg),
- 2) glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dl,
- 3) obesidad abdominal por encima de 101 cm (hombres) o 89 cm (mujeres) de circunferencia de la cintura, y cambios en los lípidos sanguíneos definidos por
- 4) incremento de triglicéridos por encima de 150 mg/dl, o
- 5) disminución de colesterol de HDL por debajo de 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres).

Por lo tanto, los efectos combinados que se pueden conseguir por medio de la activación de AMPK en un paciente en el que se ha declarado que tiene el síndrome metabólico aumentarían el interés de este objetivo.

Se ha demostrado que la estimulación de AMPK estimula la expresión de la proteína desacopladora 3 (UCP3) en el 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 prevenir el daño por especies reactivas de oxígeno. Se ha demostrado que la NO sintasa endotelial (eNOS) se activa por medio 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)), y por lo tanto la activación de AMPK se puede usar para mejorar los sistemas circulatorios locales.

AMPK desempeña un papel en la regulación de la ruta mTOR. mTOR es una serina/treonina quinasa y es un regulador clave de la síntesis de proteínas. Para inhibir el crecimiento celular y proteger a las células de la apoptosis inducida por la privación de glucosa, AMPK fosforila TSC2 en Thr-1227 y Ser-1345, lo que incrementa la actividad de los complejos TSC1 y TSC-2 para inhibir m-TOR. Además, AMPK inhibe la acción de mTOR mediante fosforilación en Thr-2446. Así, AMPK inhibe indirectamente y directamente la actividad de mTOR para limitar la síntesis de proteínas. AMPK también puede ser un objetivo terapéutico para muchos cánceres que tienen una activación constitutiva de la ruta de señalización PI3K-Akt. El tratamiento de diversas líneas celulares de cáncer mediante AICAR atenuó la proliferación celular en estudios *in vitro* e *in vivo* (Giri R., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation *in vitro* and *in vivo* via AMP-activated protein kinase (AMPK)", *J. Biol. Chem.* (2005)). Dos informes asocian el tratamiento con metformina con un riesgo inferior de cáncer en pacientes diabéticos (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, 330, 1304-1305, (2005)).

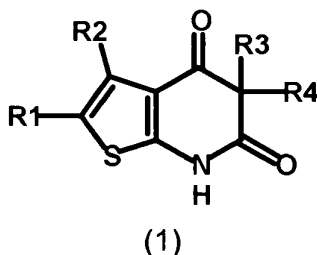
Se ha demostrado que la activación de AMPK por AICAR reduce la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, lo que da como resultado la inhibición de la proliferación en las células de cáncer de próstata. Muchas células cancerosas exhiben una velocidad notablemente incrementada de síntesis de ácidos grasos *de novo* correlacionada con los niveles elevados de FAS. La inhibición de FAS inhibe la proliferación de las células cancerosas e induce la muerte celular. Así, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es un objetivo claro para la terapia farmacológica del cáncer.

En ciertas publicaciones se ha descrito que AICAR como activador de AMPK ejerce un efecto anti-inflamatorio. Se

ha observado que AICAR atenúa la producción de mediadores y citocinas proinflamatorias (S. Giri *et al.* J. Neuroscience 2004, 24:479-487), AICAR en un modelo de rata e *in vitro* atenúa la progresión de EAE limitando la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BBB) (Nath. N. *et al.* J. of Immunology 2005, 175:566-574; Prasad R. *et al.* J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) y se ha propuesto recientemente que los agentes activadores de AMPK actúan como agentes anti-inflamatorios y pueden tener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/twitcher (un trastorno neurológico hereditario) (S. Giri *et al.* J. Neurochem. 2008, Mar 19).

### Descripción de la invención

La presente invención describe compuestos de fórmula (1):



10 en la que

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un átomo de halógeno;

R2 representa un grupo arilo o heteroarilo;

15 R3 y R4 representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquiloxi, ciano (CN), aralquilo, heteroarilo, CO<sub>2</sub>R5 (carboxi o alquiloxicarbonilo) o CONR6R7 (carboxamida, mono- o di-alquilaminocarbonilo);

R5, R6 y R7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

R6 y R7 pueden estar condensados de manera alternativa para formar un ciclo que contiene el átomo de nitrógeno.

20 Los compuestos de fórmula (1) también incluyen sus isómeros geométricos, tautómeros, epímeros, enantiómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Los compuestos de fórmula (1) son activadores directos de AMPK.

25 Los compuestos de fórmula (1) son útiles para el tratamiento de enfermedades para las que la activación de AMPK tiene un efecto positivo sobre la salud del sujeto. Entre las enfermedades para las que es adecuado el tratamiento con los compuestos de fórmula (1) se pueden citar la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer y enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con la presente invención y tal como se usa en la presente memoria, los términos siguientes se definen con los significados siguientes a menos que se indique explícitamente de otra manera.

30 La expresión "grupo alquilo" se refiere a una cadena saturada lineal o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo o terc-butilo. Preferiblemente, los grupos alquilo son cadenas saturadas lineales o ramificadas de 1 a 3 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo.

35 Un "grupo cicloalquilo" pretende significar un radical monocíclico, bicíclico, o tricíclico monovalente no aromático saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono en el anillo, y que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquiloxi, grupos aralquiloxi, amino (NH<sub>2</sub>), grupos mono- o di-alquilamino, carboxi (COOH), grupos alquiloxicarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida (CONH<sub>2</sub>), ciano (CN), grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF<sub>3</sub>). Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]nonilo, biciclo[4.3.0]nonilo, biciclo[4.4.0]decilo, adamantilo, y similares.

40 Un "grupo heterocicloalquilo" pretende significar un radical monocíclico, bicíclico, o tricíclico monovalente no aromático saturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 átomos en el anillo, y que incluye 1, 2, 3, 4, o 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquiloxi, grupos aralquiloxi, amino (NH<sub>2</sub>), grupos mono- o di-alquilamino, carboxi (COOH), grupos

alquilocarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida (CONH<sub>2</sub>), ciano (CN), grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF<sub>3</sub>). Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, azetidino, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, azabicilo[3.2.1]octilo, azabicilo[3.3.1]nonilo, azabicilo[4.3.0]nonilo, oxabicilo[2.2.1]heptilo, 1,5,9-triazaciclododecilo, y similares.

La expresión "grupo arilo" se refiere a un grupo aromático como el grupo fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquilo, grupos aralquilo, amino (NH<sub>2</sub>), grupos mono- o di-alquilamino, carboxi (COOH), grupos alquilocarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida (CONH<sub>2</sub>), ciano (CN), grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF<sub>3</sub>). De manera más específica, el grupo arilo puede estar sustituido o no con átomos de flúor, cloro, bromo, grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, amino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxamida, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, ciano, metilsulfonilo, o trifluorometilo.

La expresión "grupo alquilo" o "grupo aralquilo", respectivamente, se refiere a un grupo alquilo o aralquilo unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno. Entre los grupos alquilo y aralquilo se pueden citar de manera más específica los grupos metoxi, etoxi y benciloxi. La expresión "grupo alquilamino" se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula por medio de un átomo de nitrógeno. Entre los grupos alquilamino se pueden citar los grupos dimetilamino y dietilamino.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a un alquilo unido al resto de la molécula por medio de un grupo SO<sub>2</sub>. Entre los grupos alquilsulfonilo se pueden citar los grupos metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "átomo de halógeno" se refiere a un átomo seleccionado de átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Entre los grupos heteroarilo se pueden citar piridina, pirazina, pirimidina, tiofeno, furano, isoxazol, isotiazol, pirazol, imidazol. Tales grupos pueden estar sustituidos con átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquilo, grupos aralquilo, amino (NH<sub>2</sub>), grupos mono- o di-alquilamino, carboxi (COOH), grupos alquilocarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida (CONH<sub>2</sub>), ciano (CN), grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF<sub>3</sub>). De manera más específica, el grupo heteroarilo puede estar sustituido o no con átomos de flúor, cloro, bromo, grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, amino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxamida, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, ciano, metilsulfonilo, o trifluorometilo.

La expresión "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Entre los grupos aralquilo se pueden citar los grupos bencilo y fenilo. Los grupos aralquilo pueden estar sustituidos con átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquilo, grupos aralquilo, amino (NH<sub>2</sub>), grupos mono- o di-alquilamino, carboxi (COOH), grupos alquilocarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida (CONH<sub>2</sub>), ciano (CN), grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF<sub>3</sub>). De manera más específica, el grupo aralquilo puede estar sustituido o no con átomos de flúor, cloro, bromo, grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, amino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxamida, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, ciano, metilsulfonilo, o trifluorometilo.

Cuando R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> están condensados para formar un ciclo que contiene el átomo de nitrógeno, el ciclo puede ser cualquier tipo de heterocicloalquilo y heteroarilo como se definió anteriormente, y contiene al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo. Se puede citar, por ejemplo, el grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, o azepina.

Los "solvatos" de los compuestos en la presente invención se considera que significan las aproximaciones de moléculas del disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Un objetivo particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (1), en la que R<sub>3</sub> representa un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor.

Otro objetivo particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (1), en la que R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo, preferiblemente un grupo metilo.

Otro objetivo particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (1), en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente.

Otro objetivo particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (1), en la que R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo, preferiblemente un grupo metilo.

Otro objetivo particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (1), en la que R<sub>2</sub> representa un grupo

5 arilo, sustituido o no con uno o más (2, 3, 4 ó 5) átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos aralquiloxi, amino, grupos mono- o di-alquilamino, grupos carboxi, grupos alquiloxicarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida, ciano, grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo, más preferiblemente sustituidos con uno o más (2, 3, 4 ó 5) átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos alcoxi, y grupos aralquiloxi.

10 Otro objetivo particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (1), en la que R4 representa un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no con uno o más (2, 3, 4 ó 5) átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos aralquiloxi, amino, grupos mono- o di-alquilamino, grupos carboxi, grupos alquiloxicarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida, ciano, grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo.

Cualquier combinación (siempre que sea posible) de los objetivos particulares anteriormente descritos corresponde a las realizaciones preferidas de los compuestos inventivos.

La invención se refiere además a las formas cristalinas y polimórficas de los compuestos de fórmula (1) y los derivados descritos anteriormente.

15 La presente invención se dirige no solamente a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a los estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales de los mismos, o como mezclas de éstos en todas las proporciones.

20 El término "profármaco", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia "farmacológica" (un compuesto biológicamente activo) como resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima(s), y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Esto también incluye los derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Ciertos compuestos preferidos de fórmula (1) son los siguientes:

- 5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2-cloro-5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2-cloro-3-(1-hidroxi-2-naftil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(1-hidroxi-2-naftil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3,5,5-trifenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-bencil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-etil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-3-(3-etoxi-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(4-etil-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 40 5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5,5-dimetil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-(4-etoxifenil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-(4-etoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

## ES 2 445 537 T3

- 2-cloro-5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-(4-etoxifenil)-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-(4-idroxi-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 2-cloro-5-metil-3-fenil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-metil-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-metoxi-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3,5-bis(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona



- 2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3,5-bis(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-fluoro-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-idroxiifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-4-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 5-fluoro-5-(2-metoxifenil)-2-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3,5-bis(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3,5-bis(2-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(2-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3,5-bis(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 3-[5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxi-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo  
 3-[2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxi-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo  
 5-fluoro-3-(2-idroxi-6-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 5-fluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-metil-3-(m-tolil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 5-fluoro-3-(3-metilsulfonilfenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-2-idroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 3-(2-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2,5-difluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 5-fluoro-3-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2,5-difluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(4-idroxiifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 3-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-terc-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 5-fluoro-3-(2-idroxiifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-2-cloro-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 3-(2-benciloxi-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-metil-3,5-bis(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2,5-difluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(3-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(3-bromofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 5-fluoro-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-metil-3,5-bis(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-clorofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 3-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 3-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(2-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-fenil-3-pirazin-2-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 5-fluoro-3-(3-fluoro-4-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 ácido 3-(5-fluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico  
 ácido 3-(2,5-difluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico  
 ácido 4-(5-fluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico
- 30 5-fluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-idroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 5-fluoro-3-(3-idroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 5-fluoro-5-(2-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-fenil-3-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzoniitrilo  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 10 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzoniitrilo  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 15 2-cloro-5-fluoro-3-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzoniitrilo  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 20 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-tienil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 25 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metoxi-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- En una realización preferida, los compuestos de fórmula (1) son los siguientes:
- 30 2-cloro-5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 35 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5 2-cloro-3,5-bis(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 10 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 15 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-idrossifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-4-idrossi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 20 2-cloro-5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 25 2-cloro-5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(2-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 30 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-3-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo  
 35 3-[2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo  
 5-fluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 5-fluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-metoksi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-metoksi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 5-fluoro-3-(2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-2-idroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 5-fluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-idroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2-benciloxi-5-metoksi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-3-metoksi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 3-(4-bromo-3-metoksi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(3-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(3-bromofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2,5-difluoro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-clorofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2,5-difluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5 5-fluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 10 5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzotrilo  
 15 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzotrilo  
 20 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 25 2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzotrilo  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-tienil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 30 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metoxi-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona.  
 35 En una realización preferida adicional, los compuestos de fórmula (1) son los siguientes:  
 2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona



## ES 2 445 537 T3

- 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3,5-bis(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 5-fluoro-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-idroxiifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(2-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 5-fluoro-3-(2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-2-idroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-idroxiifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

## ES 2 445 537 T3

- 2,5-difluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(3-bromofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2,5-difluoro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-fluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idrossi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idrossi-4-metil-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-fluoro-3-(3-fluoro-4-idrossi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2,5-difluoro-3-(3-fluoro-4-metossi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 5-fluoro-3-(4-idrossifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-fluoro-3-(3-idrossifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2,5-difluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4,6-dioxi-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo
- 20 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(2-idrossi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(3-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-[2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-4,6-dioxi-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo
- 25 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2,5-dicloro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-etil-2-idrossi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-4,6-dioxi-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(4-metossi-3-metil-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-(3-tienil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idrossi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-5-metossi-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2,5-dicloro-3-(3-fluoro-2-idrossi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-idrossi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona.

Preparación de los compuestos de fórmula (1)

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante varios métodos muy conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, los descritos más adelante, o por medio de modificaciones de estos métodos aplicando técnicas habituales conocidas para los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Se considera que todos los procesos descritos conjuntamente con la presente invención se pueden poner en práctica a cualquier escala, lo que incluye miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o a escala industrial comercial.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, y que se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Así, se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. En la técnica se conoce cómo preparar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas habituales que incluyen, pero sin limitación, la resolución de formas racémicas, la cromatografía normal, en fase inversa, y quiral, la formación preferente de sales, la recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida activos o mediante una síntesis quiral deliberada de los centros de interés.

En las reacciones descritas más adelante en la presente memoria, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

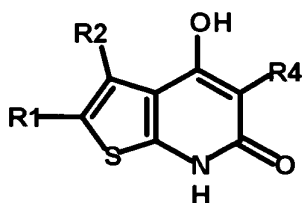
Ciertas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No existe ninguna limitación particular en cuanto a la naturaleza de la base a usar en esta reacción, y cualquier base usada de manera convencional en reacciones de este tipo se puede usar igualmente en la presente memoria, con tal de que no tenga ningún efecto adverso en otras partes de la molécula. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido sódico, carbonato potásico, terc-butilato potásico, terc-amilato sódico, trietilamina, hexametildisilazida potásica, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; compuestos de alquil-litio, tales como metil-litio y butil-litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico y etóxido sódico.

Normalmente, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Se puede usar una diversidad de disolventes, con tal de que no tengan un efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que 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 éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas. En general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0 °C a 150 °C (más preferiblemente desde alrededor de la temperatura ambiente hasta 100 °C). El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de la reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, con tal de que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas resumidas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 3 horas a 20 horas.

El compuesto así preparado se puede recuperar de la mezcla de reacción mediante medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar eliminando mediante destilación el disolvente de la mezcla de reacción o, si es necesario, después de eliminar mediante destilación el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido de extracción con un disolvente orgánico inmisible con el agua y eliminando mediante destilación el disolvente del extracto. Además, el producto se puede purificar adicionalmente, si se desea, mediante diversas técnicas muy conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, en particular cromatografía en columna o cromatografía preparativa en capa fina.

Los compuestos de fórmula (1) en los que R3 es un átomo de halógeno y R4 no es un átomo de halógeno se podrían preparar mediante el uso de compuestos de fórmula (2):

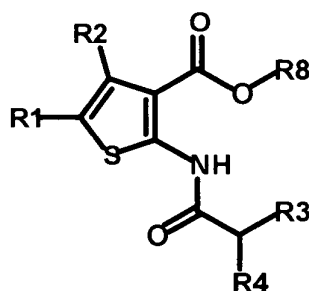


(2)

en la que R1, R2 y R4 tienen el significado previamente descrito

- 5 y un reactivo conocido por ser un donante de halógenos tal como, pero sin limitación, N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) o Selectfluor™ (Bis-(Tetrafluoroborato) de 1-Clorometil-4-Fluoro-1,4-Diazoniabicyclo[2.2.2]Octano). Los compuestos de fórmula (2) se podrían sintetizar (por ejemplo) mediante el uso de la metodología descrita en los documentos US7119205 o WO2009124636.

Los compuestos de fórmula (1) en los que ninguno de R3 y R4 es un átomo de halógeno se podrían obtener a partir de compuestos de fórmula (3)



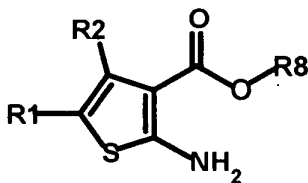
(3)

en la que R1, R2, R3 y R4 tienen el significado previamente descrito

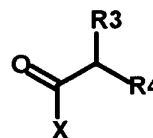
- 10 en la que R8 es metilo o etilo

y una base tal como, pero sin limitación, hexametildisilazida potásica o hidruro sódico.

Los compuestos de fórmula (3) se podrían obtener de la reacción entre compuestos de fórmula (4) y compuestos de fórmula (5):



(4)



(5)

- 15 en la que R1, R2, R3, R4 y R8 tienen el significado previamente descrito

en la que X es OH o un átomo de halógeno (tal como Cl o Br).

Cuando X es OH, es necesario un agente de acoplamiento de carbodiimida, tal como, pero sin limitación, HBTU (véase el siguiente enlace de Internet para una descripción en profundidad: <http://chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>).

- 20 Los compuestos de fórmula (4) están disponibles comercialmente (chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim), o los puede preparar fácilmente una persona experta en la técnica mediante una reacción de Gewald descrita en Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, página 333, 1999.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

- 25 Los compuestos según la invención se pueden usar en su forma no salina final. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) se preparan en la mayoría de casos mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para proporcionar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, que incluyen hidróxido potásico, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido potásico y propóxido sódico; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los
- 30

compuestos de fórmula (1) se incluyen de forma similar. En el caso de ciertos compuestos de fórmula (1), se pueden formar sales de adición de ácido 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 las 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 sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por lo tanto, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) 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, galacturato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales de bases de los compuestos según la invención incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una limitación. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula (1) que derivan de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen las aminas sustituidas que se dan de manera natural, aminas cíclicas, y resinas básicas intercambiadoras de iones, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (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 limitación.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico se pueden hacer cuaternarios mediante el uso de agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Se pueden preparar compuestos hidrosolubles y liposolubles según la invención mediante el uso de tales sales.

Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero esto no pretende representar una limitación.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula (1) se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las formas respectivas de base libre de las mismas.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las formas respectivas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca las sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreuro, pero esto no

pretende representar una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, se puede observar que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente invención se considera que significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de fórmula (1) en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere mejores propiedades farmacocinéticas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar a este ingrediente activo por primera vez una propiedad farmacocinética que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

5 Los compuestos de fórmula (1) según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y se pueden dar, por lo tanto, en diversas formas enantioméricas. Por lo tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

10 Debido a que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios se pueden separar hasta los compuestos enantioméricos mediante medios químicos o físicos conocidos para la persona experta en la técnica o incluso se pueden emplear como tales en la síntesis.

15 En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos protegidos en N de manera adecuada (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros 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 derivatizados quiralmente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en la proporción 82:15:3.

Para la resolución quiral de los racematos, se pueden usar los siguientes ácidos y aminas:

20 Como ejemplos, se pueden usar los ácidos quirales siguientes: 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, ácido R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil 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 los mismos.

25 Como ejemplos, se pueden usar 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)- $\alpha$ -metilbencilamina o cualquier mezcla de las mismas.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para el uso en un método de tratamiento de un sujeto, en particular el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares.

30 La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la invención en un soporte farmacéuticamente aceptable.

35 La invención también describe un método para tratar enfermedades reguladas mediante la activación de AMPK, de manera más específica diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares, y el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención para la preparación de una composición farmacéutica, en particular para el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares.

40 La composición farmacéutica según la invención se puede preparar mediante cualquier método convencional. Los compuestos de la invención se pueden convertir en una forma farmacéutica adecuada en la presente memoria junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semi-líquido y, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

45 El término "soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, adyuvante, o excipiente aceptable para el sujeto desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico que lo fabrica desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación por parte del sujeto

y biodisponibilidad.

5 El término "vehículo", "adyuvante", o "excipiente" se refiere a cualquier sustancia, que no es por sí misma un agente terapéutico, que se añade a una composición farmacéutica para usarla como vehículo, adyuvante, y/o diluyente para la administración de un agente terapéutico a un sujeto para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo específico. Las composiciones farmacéuticas de la invención, individualmente o en combinación, pueden comprender uno o varios agentes o vehículos elegidos entre dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc.

10 El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la terapia, prevención y profilaxis de un trastorno que se puede regular potencialmente mediante la activación de AMPK, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares. El tratamiento implica la administración de un compuesto o composición farmacéutica a un sujeto que tiene un trastorno declarado para curar, retrasar, o frenar el progreso, por lo que se mejora el estado de los pacientes. El tratamiento se puede administrar también a sujetos sanos que corren el riesgo de desarrollar un trastorno, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares.

15 En el contexto de la invención, el término "sujeto" significa un mamífero, y más en particular un ser humano. Los sujetos a tratar según la invención se pueden seleccionar de manera adecuada basándose en varios criterios asociados a la enfermedad, tales como los tratamientos farmacológicos previos, las patologías asociadas, el genotipo, la exposición a factores de riesgo, la infección viral, así como cualquier otro biomarcador relevante que se puede determinar por medio de un método de detección inmunológico, bioquímico, enzimático, químico, o de ácidos nucleicos. En una realización particular, el sujeto es un paciente con sobrepeso (en particular un paciente prediabético con sobrepeso) o un paciente obeso que padece dislipidemia aterogénica. De hecho, estos pacientes tienen riesgo de desarrollar una enfermedad que se puede regular potencialmente mediante la activación de AMPK, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, en particular preferiblemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidades de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parciales, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las composiciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar mediante el uso de un proceso que se conoce en general en la técnica farmacéutica.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante los métodos oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluye bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales composiciones se pueden preparar mediante el uso de todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar en forma de unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones, tales como emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

35 Así, por ejemplo, en caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, atóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Puede haber presente de forma similar un aroma, conservante, dispersante y colorante.

40 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describió anteriormente y rellenando cubiertas de gelatina moldeadas con él. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilén glicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. Se puede añadir de forma similar un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar de forma similar aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes, a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, carbohidratos

naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilen glicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para proporcionar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una 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 dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar a través de una máquina compresora, lo que proporciona agregados de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada se comprime después para proporcionar comprimidos. Los compuestos según la invención se pueden combinar también con un excipiente inerte de flujo libre y después comprimirlos directamente para proporcionar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa selladora de goma laca, una capa de carbohidrato o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosis.

Se pueden preparar líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis en las que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente de los compuestos. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un aroma adecuado, mientras los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico atóxico. Se pueden formular suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo atóxico. Se pueden añadir de forma similar solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosis para administración oral se pueden encapsular, si se desea, en microcápsulas. La formulación se puede preparar también de tal manera que la liberación se prolonga o se retarda, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos según la invención se pueden administrar también en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención se pueden administrar también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos se pueden acoplar también a polímeros solubles como portadores de medicamentos con selección del objetivo. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para llevar a cabo la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioortésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Se pueden administrar composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica en forma de esparadrapos independientes para obtener un contacto prolongado e íntimo con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar desde el esparadrappo mediante iontoforesis, como se describió en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para proporcionar una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de crema parafínica o miscible con el agua. De manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular para proporcionar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.



Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir, mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de spray nasal o gotas nasales con un líquido como vehículo abarcan las disoluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan vahos o polvos finamente particulados, que se pueden generar mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar en forma de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

- 20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo viales y ampollas selladas, y almacenarlas en estado liofilizado, de forma que solamente es necesaria la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 25 Es innecesario decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las composiciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromas.

- 30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de varios factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano o animal, la afección precisa que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es determinada en última instancia por el doctor o veterinario que aplica el tratamiento. No obstante, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y en particular en general en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, la cantidad exacta por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es normalmente de entre 70 y 700 mg, y esta cantidad se puede administrar en forma de una dosis individual por día o normalmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención por sí mismo. Se puede suponer que las dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

- 40 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, no obstante, sin limitarla. Los materiales de partida usados son productos conocidos o productos preparados según procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan en peso, a menos que se mencione de otra manera.

#### Ejemplos

Los compuestos se caracterizaron especialmente por medio de las técnicas analíticas siguientes:

- 45 - Los espectros de RMN se obtuvieron mediante el uso de un espectrómetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz;
- Las masas (MS) se determinaron mediante HPLC acoplada a un detector de masas Agilent Series 1100.

Ejemplo 1:

2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 50 Etapa 1: Se disolvió 1-(3-metoxifenil)etanona (5 mL) en ácido acético (50 mL). Se añadió cianoacetato de etilo (4,69 mL). Después de unos minutos de agitación, se añadió hexametildisilazano (15,35 mL) gota a gota y la mezcla completa se calentó a 90 °C durante 6 horas. En ese punto, la mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite bruto se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, agua y

salmuera. La disolución orgánica se secó sobre sulfato sódico y el acetato de etilo se eliminó a presión reducida. El aceite bruto (9,3 g) se purificó con sílice (ciclohexano/diclorometano 100/0 a 50/50). Se recuperó un aceite naranja (6,51 g, 67%).

LC: 5,06 min

5 MS: 244,1 (M-1)

Etapa 2: El aceite previo (6,51 g) se disolvió en etanol (100 mL). Se añadió morfolina (2,43 mL) y azufre (1,9 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Los materiales inorgánicos se eliminaron mediante filtración y la disolución de etanol se concentró a presión reducida. El aceite oscuro espeso se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, disolución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El acetato de etilo se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó con sílice (éter de petróleo/diclorometano 70/30 a 20/80). Se recuperó un sólido amarillo (4,18 g, 60%).

10

LC: 5,10 min

MS: 278 (M+1)

Etapa 3: El sólido previo (4,15 g) se disolvió en diclorometano (50 mL) y la disolución se enfrió a -10 °C. Se añadió N-clorosuccinimida (2 g) por partes y la mezcla se agitó durante 1 hora a 5 °C. La disolución orgánica se lavó 3 veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo un aceite oscuro espeso (5,09 g, 95%).

15

LC: 5,47 min

MS: 311,9 (M+1)

Etapa 4: Al aceite previo (500 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió carbonato potásico (430 mg) y después gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (5 mL) de cloruro de 2-(m-tolil)propanoilo (340 mg, intermedio 1). Después de 5 horas de agitación, se añadió agua y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite oscuro restante (835 mg) se purificó con sílice (éter de petróleo/diclorometano 50/50). Se recuperó un aceite amarillo (548 mg, 71%).

20

25

LC: 6,70 min

MS: 458 (M+1)

Etapa 5: A una mezcla de hexametildisililazida potásica (880 mg) en tetrahidrofurano (7 mL) se le añadió gota a gota una disolución del aceite previo (518 mg) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de una hora, la mezcla de reacción se paró con agua y el pH se ajustó con ácido acético (aproximadamente pH 4). Se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el acetato de etilo se eliminó a presión reducida. El aceite naranja restante se purificó con sílice (heptanos/acetato de etilo 85/15 a 80/20). Se obtuvo un aceite amarillo (139 mg, 30%).

30

LC: 5,47 min

35 MS: 412 (M+1)

<sup>1</sup>HMRN: 1,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,65-7,35 (m, 8H), 11,85 (s, 1 H)

Ejemplo 2:

2-cloro-5-metoxi-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

Etapa 1: A una disolución de 2-amino-4-fenil-tiofen-3-carboxilato de etilo (5 g) disponible comercialmente en cloroformo (180 mL) enfriada a -5 °C se le añadió N-clorosuccinimida (2,68 g) por partes. Después de 2 horas de agitación a 5 °C, el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite marrón restante se purificó con sílice (éter de petróleo/diclorometano 70/30), lo que proporcionó un sólido rojo oscuro (5,13 g, 89%).

40

LC: 5,61 min

MS: 282 (M+1)

Etapa 2: Al sólido previo (1,7 g) en tetrahidrofurano (6 mL) se le añadió carbonato potásico (1,66 g) y después gota a gota una disolución en tetrahidrofurano de cloruro de 2-metoxi-2-fenil-acetilo (6 mmol, intermedio 2). Después de 20 horas de agitación, se añadió agua, ácido acético y acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó dos veces con salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó con sílice (diclorometano/ciclohexano 80/20). Se recuperó un sólido púrpura (2,1 g, 80%).

45

LC: 4,46 min

MS: 430 (M+1)

5 Etapa 3: A una disolución de hexametildisililazida potásica (3,38 g) en tetrahidrofurano (12 mL) enfriada a 15 °C se le añadió gota a gota el compuesto previo (1,82 g) en una disolución de tetrahidrofurano (12 mL). Después de 1,5 horas de agitación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se paró con agua (50 mL). El pH se ajustó a 4 con ácido acético, y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (dos veces) y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó con sílice (diclorometano/acetona 98/2). Se recogieron 550 mg (52%) de compuesto puro.

LC: 5,05 min

10 MS: 384 (M+1)

1HRMN: 3,28 (s, 3H), 7,05-7,50 (m, 10H), 12,00 (s, 1H)

Ejemplo 3:

5-fluoro-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

15 Etapa 1: A una disolución de 4-hidroxi-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona (100 mg) en acetonitrilo (3 mL) se le añadió selecfloor™ (106,3 mg). Después de 20 horas de agitación, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó con sílice (acetato de etilo), lo que proporcionó 12 mg (11 %) de compuesto puro.

LC: 4,94 min

20 MS: 350,0 (M-1)

1HRMN: 2,20 (s, 3H), 7,08-8,15 (m, 10H), 12,30 (s, 1 H)

Ejemplos 4 y 5:

3-[5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonitrilo (A)

3-[2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonitrilo (B)

25 Etapa 1: A una disolución de 3-[4-hidroxi-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-6-oxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonitrilo (150 mg) en acetonitrilo (3 mL) se le añadió selecfloor™ (137 mg). Después de 20 horas de agitación, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó con sílice (acetato de etilo). Ambos compuestos (A: 5,2 mg y B: 4,5 mg) se aislaron tras una HPLC preparativa.

30 (A)

LC: 4,78 min

MS: 405 (M-1)

1HRMN: 2,30 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 6,75-8,05 (m, 8H), 12,24 (s, 1 H)

(B)

35 LC: 4,96 min

MS: 423,0 (M-1)

1HRMN: 2,35 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 6,79-8,03 (m, 7H), 12,07 (s, 1 H)

Ejemplo 6:

3,5,5-trifenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

40 Etapa 1: A una disolución de 2-amino-4-fenil-tiofen-3-carboxilato de etilo (1,56 g) disponible comercialmente en dioxano (10 mL) se le añadió gota a gota cloruro de 2,2-difenilacetilo (intermedio 3, 7,07 mmol). Después de 20 horas de agitación, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite naranja (1,64 g, 58%).

LC: 10,91 min

MS: 442,1 (M+1)

- 5 Etapa 2: A una disolución de hexametildisilazida potásica (1,52 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió gota a gota el compuesto previo (0,80 g) en disolución en tetrahidrofurano (10 mL). Después de 1 hora de agitación, se añadió una disolución de ácido clorhídrico (1 M) hasta pH neutro y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó con sílice (éter de petróleo/diclorometano 60/40), lo que proporcionó un sólido blanco puro (372 mg, 51 %).

LC: 8.70

- 10 MS: 396,0 (M+1)

<sup>1</sup>HMRN: 6,99-7,41 (m, 16H)

Intermedio 1, intermedio 2 e intermedio 3:

- 15 El ácido carboxílico correspondiente se disolvió en diclorometano. Se añadió cloruro de oxalilo (3 eq) y una gota de dimetilformamida. Después de 1 hora de agitación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el cloruro de acilo se usó sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos de la Tabla (1) se pueden obtener de manera análoga.

Tabla (1)

N°	nombre	MS
1	5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	334 (M+1)
2	2-cloro-5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	368 (M+1)
3	2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
4	3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	410 (M+1)
5	2-cloro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	430 (M+1)
6	2-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
7	2-cloro-3-(1-hidroxi-2-naftil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	434 (M+1)
8	3-(1-hidroxi-2-naftil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
9	3,5,5-trifenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	396 (M+1)
10	5-bencil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	410 (M+1)
11	5-etil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	348 (M+1)
12	2-cloro-3-(3-etoxi-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	460 (M+1)
13	2-cloro-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	434 (M+1)
14	3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
15	2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	432 (M+1)
16	3-(4-etil-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	392 (M+1)
17	5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	410 (M+1)
18	5,5-dimetil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	272 (M+1)
19	5-(4-etoxifenil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	440 (M+1)
20	2-cloro-5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	370 (M-1)
21	3-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-(4-etoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	442 (M+1)

ES 2 445 537 T3

22	2-cloro-5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	444 (M+1)
23	5-(4-etoxifenil)-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	426 (M+1)
24	3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-(4-idroxiifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
25	5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	370 (M-1)
26	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	386 (M+1)
27	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
28	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	386 (M+1)
29	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
30	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
31	2-cloro-5-metil-3-fenil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	382 (M+1)
32	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
33	2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	380 (M-1)
34	2-cloro-5-metil-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	382 (M+1)
35	2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
36	2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
37	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
38	2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
39	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
40	2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
41	2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
42	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
43	2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	428 (M+1)
44	2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
45	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
46	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M-1)
47	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
48	2-cloro-5-metoxi-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M+1)
49	2-cloro-3,5-bis(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
50	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
51	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
52	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
53	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
54	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	462 (M-1)
55	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	402 (M-1)
56	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)

## ES 2 445 537 T3

57	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
58	2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
59	2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	396 (M+1)
60	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M-1)
61	2-cloro-3,5-bis(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	428 (M+1)
62	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
63	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
64	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	462 (M-1)
65	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
66	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
67	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	428 (M+1)
68	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	428 (M+1)
69	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
70	5-fluoro-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	350 (M-1)
71	2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	371 (M-1)
72	2-cloro-5-fluoro-3-(4-idroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	386 (M-1)
73	2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	388 (M-1)
74	2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	418 (M-1)
75	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
76	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
77	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-4-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M-1)
78	5-fluoro-5-(2-metoxifenil)-2-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	380 (M-1)
79	2-cloro-5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
80	2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
81	2-cloro-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M-1)
82	2-cloro-5-fluoro-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	448 (M-1)
83	2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
84	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
85	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
86	2-cloro-3,5-bis(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	428 (M+1)
87	2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
88	2-cloro-5-(3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	428 (M+1)
89	2-cloro-3,5-bis(2-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
90	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
91	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)

ES 2 445 537 T3

92	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
93	2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	371 (M-1)
94	2-cloro-5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M-1)
95	2-cloro-5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	438 (M-1)
96	2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
97	2-cloro-5-fluoro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	448 (M-1)
98	2-cloro-5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M-1)
99	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(2-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	436 (M+1)
100	5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	336 (M-1)
101	2-cloro-3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M-1)
102	5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
103	2-cloro-3,5-bis(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
104	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M+1)
105	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
106	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400 (M+1)
107	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
108	5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	402 (M-1)
109	5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
110	3-[5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo	405 (M-1)
111	3-[2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonnitrilo	423 (M-1)
112	5-fluoro-3-(2-idroxi-6-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	382 (M-1)
113	5-fluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	380 (M-1)
114	2,5-difluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M-1)
115	5-fluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	366 (M-1)
116	2,5-difluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M-1)
117	2-cloro-5-metil-3-(m-tolil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	396 (M+1)
118	5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	380 (M-1)
119	2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M-1)
120	5-fluoro-3-(3-metilsulfonilfenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	414 (M-1)
121	5-fluoro-3-(2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	366 (M-1)
122	3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	372 (M-1)
123	3-(4-bromo-2-idroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	432 (M-1)
124	3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	417 (M-1)
125	3-(2-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M-1)
126	2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)

ES 2 445 537 T3

127	3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	446 (M-1)
128	3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	464 (M-1)
129	5-fluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	352 (M+1)
130	2,5-difluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	368 (M-1)
131	5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M-1)
132	2,5-difluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	422 (M-1)
133	5-fluoro-3-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M-1)
134	2,5-difluoro-3-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	422 (M-1)
135	5-fluoro-5-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404 (M-1)
136	5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	350 (M-1)
137	2,5-difluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	368 (M-1)
138	3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	370 (M-1)
139	2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	462 (M-1)
140	2-cloro-5-(4-hidroxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384 (M+1)
141	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	476 (M+1)
142	3-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	392 (M-1)
143	3-(4-terc-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	426 (M-1)
144	2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	396 (M+1)
145	2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	398 (M+1)
146	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416 (M+1)
147	5-fluoro-3-(2-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	352 (M-1)
148	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	462 (M-1)
149	2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	462 (M-1)
150	2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412 (M+1)
151	3-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-2-cloro-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	494,0 (M-1)
152	3-(2-benciloxi-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	472,0 (M-1)
153	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	416,1 (M+1)
154	2-cloro-5-metil-3,5-bis(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	369,2 (M+1)
155	2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	412,2 (M+1)
156	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400,2 (M+1)
157	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	390 (M+1)
158	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400,2 (M+1)
159	3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	444,1 (M-1)
160	3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	462,1 (M-1)
161	5-fluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	404,2 (M-1)



ES 2 445 537 T3

162	2,5-difluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	386,2 (M-1)
163	3-(3-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	414,1 (M-1)
164	3-(3-bromofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	432,0 (M-1)
165	2,5-difluoro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	402,1 (M-1)
166	3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	415,1 (M-1)
167	5-fluoro-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	366,2 (M-1)
168	2,5-difluoro-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384,2 (M-1)
169	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	433,8 (M-1)
170	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	400,0 (M+1)
171	2-cloro-5-metil-3,5-bis(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	396,0 (M+1)
172	3-(4-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	369,9 (M-1)
173	3-(4-clorofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	387,8 (M-1)
174	3-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	460,2 (M-1)
175	3-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	478,2 (M-1)
176	2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	433,9 (M-1)
177	5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	354,1 (M-1)
178	2,5-difluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	372,1 (M-1)
179	3-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	371,9 (M-1)
180	5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	365,9 (M-1)
181	2,5-difluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	383,9 (M-1)
182	5-fluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	366,2 (M-1)
183	2,5-difluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384,2 (M-1)
184	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	417,9 (M-1)
185	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	417,9 (M-1)
186	2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	414,0 (M+1)
187	2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	401,0 (M+1)
188	3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(2-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	414,8 (M-1)
189	5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	353,9 (M-1)
190	5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	353,9 (M-1)
191	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	417,9 (M-1)
192	5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	397,9 (M-1)
193	5-fluoro-5-fenil-3-pirazin-2-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	340,0 (M+1)
194	5-fluoro-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	369,9 (M-1)
195	2,5-difluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	401,9 (M-1)
196	ácido 3-(5-fluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico	379,9 (M-1)

ES 2 445 537 T3

197	ácido 3-(2,5-difluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico	397,9 (M-1)
198	ácido 4-(5-fluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico	379,9 (M-1)
199	5-fluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384,1 (M-1)
200	2,5-difluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	402,1 (M-1)
201	5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	365,9 (M-1)
202	2,5-difluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	383,9 (M-1)
203	5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	351,9 (M-1)
204	5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	351,9 (M-1)
205	5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	365,9 (M-1)
206	2,5-difluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	383,9 (M-1)
207	5-fluoro-5-(2-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	365,9 (M-1)
208	5-fluoro-5-fenil-3-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	336,9 (M-1)
209	2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	300,1 (M+1)
210	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	401,9 (M-1)
211	3-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzocitrilo	412,8 (M-1)
212	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	391,0 (M+1)
213	2-cloro-5-fluoro-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	399,9 (M-1)
214	5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	337,0 (M-1)
215	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	421,9 (M-1)
216	2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	419,8 (M-1)
217	3-[2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzocitrilo	422,9 (M-1)
218	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	481,8 (M-1)
219	2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	463,9 (M-1)
220	5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	384,0 (M-1)
221	2-cloro-5-fluoro-3-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	388 (M+1)
222	2,5-dicloro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	385,9 (M-1)
223	2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	413,9 (M-1)
224	3-[2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzocitrilo	428,9 (M-1)
225	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	447,9 (M-1)
226	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-tienil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	409,9 (M-1)
227	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	449,9 (M-1)
228	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	435,9 (M-1)

229	2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	432,0 (M-1)
230	2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	431,9 (M-1)
231	2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metoxi-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	418 (M+1)
232	2,5-dicloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	433,9 (M-1)
233	2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona	433,9 (M-1)

Ensayos biológicos

- Actividad enzimática

5 El siguiente ensayo biológico permite la determinación de la eficacia de los compuestos de fórmula (I) sobre la proteína AMPK.

10 Las actividades de la enzima AMPK se ensayaron mediante el uso de la tecnología Delfia. Las actividades de la enzima AMPK se llevaron a cabo en placas de microtitulación en presencia de un sustrato de péptido sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARA") y activadores en diluciones en serie. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de AMPK. La actividad enzimática se ensayó mediante el uso de un anticuerpo anti-fosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporada en el AMARAA.

Nº: Número de la molécula

Actividad: Proporción entre el % del control (actividad basal) del compuesto de fórmula (1) a 30 µM y el % del control (actividad basal) de AMP (sustrato natural) a 200 µM.

0% < A < 50%, 50% ≤ B < 75%, C ≥ 75%

15 Los resultados se presentan en la tabla 2 siguiente.

Tabla (2):

Nº	actividad
1	A
2	B
3	C
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A

Nº	actividad
51	A
52	A
53	A
54	A
55	B
56	A
57	B
58	C
59	C
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C
65	C
66	C

Nº	actividad
101	B
102	C
103	A
104	B
105	A
106	A
107	A
108	C
109	C
110	C
111	C
112	A
113	B
114	B
115	C
116	C

ES 2 445 537 T3

17	A
18	A
19	A
20	C
21	A
22	B
23	A
24	A
25	C
26	A
27	A
28	A
29	C
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	A
49	A
50	A
151	A

67	C
68	C
69	C
70	C
71	B
72	C
73	C
74	C
75	A
76	A
77	B
78	A
79	C
80	C
81	B
82	A
83	A
84	B
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	C
95	B
96	A
97	C
98	A
99	C
100	B
178	B

117	A
118	B
119	B
120	A
121	C
122	C
123	C
124	B
125	A
126	B
127	A
128	A
129	B
130	B
131	B
132	A
133	A
134	A
135	A
136	B
137	C
138	B
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	C
148	A
149	A
150	A
206	C

ES 2 445 537 T3

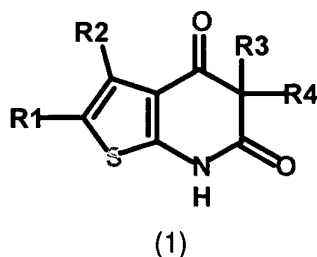
152	B
153	A
154	A
155	A
156	A
157	C
158	A
159	C
160	B
161	C
162	C
163	B
164	C
165	C
166	A
167	A
168	A
169	C
170	A
171	A
172	B
173	B
174	A
175	A
176	C
177	A

179	A
180	A
181	A
182	C
183	B
184	C
185	C
186	C
187	C
188	A
189	A
190	B
191	C
192	C
193	A
194	C
195	C
196	A
197	A
198	A
199	B
200	B
201	B
202	B
203	C
204	C
205	B

207	A
208	A
209	A
210	C
211	C
212	C
213	C
214	A
215	C
216	C
217	C
218	C
219	C
220	B
221	C
222	C
223	C
224	C
225	C
226	C
227	B
228	C
229	A
230	A
231	C
232	C
233	C

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



- 5 en la que

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un átomo de halógeno;

R2 representa un grupo arilo o heteroarilo;

R3 y R4 representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquiloxi, ciano, aralquilo, heteroarilo, CO<sub>2</sub>R5, o CONR6R7; y

- 10 R5, R6 y R7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

R6 y R7 pueden estar condensados de manera alternativa para formar un ciclo que contiene el átomo de nitrógeno, o un isómero geométrico, tautómero, epímero, enantiómero, estereoisómero, diastereoisómero, racemato, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R3 representa un átomo de halógeno.

- 15 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R3 representa un grupo alquilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R3 representa un grupo metilo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R4 representa un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no con uno o más átomos o grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos aralquiloxi, amino, grupos mono- o di-alquilamino, grupos carboxi, grupos alquiloxicarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, grupos carboxamida, ciano, alquilsulfonilo y trifluorometilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R2 representa un grupo arilo.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R1 representa un grupo alquilo.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R1 representa un grupo metilo.

- 25 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R1 representa un átomo de halógeno.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, seleccionado del grupo que consiste en:

5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2-cloro-5-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 30 3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2-cloro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2-cloro-3-(1-hidroxi-2-naftil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

3-(1-hidroxi-2-naftil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 3,5,5-trifenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-bencil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-etil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-etoxi-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2-cloro-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(3,4-difluoro-2-idroxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(4-etil-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 5,5-dimetil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-(4-etoxifenil)-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-(4-etoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(4-etoxifenil)-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 5-(4-etoxifenil)-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-(4-idroxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-metil-3-fenil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-metil-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-3-(3-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

## ES 2 445 537 T3

- 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-metoxi-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3,5-bis(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 5 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(o-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3,5-bis(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 25 5-fluoro-2-metil-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-3-(4-idroxiifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-4-idroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-5-(2-metoxifenil)-2-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-fluoro-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona



- 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3,5-bis(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3,5-bis(2-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 10 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-5-fenil-3-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(4-metoxifenil)-5-metil-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 15 2-cloro-5-fluoro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(2-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 20 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3,5-bis(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 25 2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonitrilo  
 3-[2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzonitrilo  
 30 5-fluoro-3-(2-idroxi-6-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 35 2-cloro-5-metil-3-(m-tolil)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 5-fluoro-3-(3-metilsulfonilfenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-3-(2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(4-bromo-2-idroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(2-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
10 5-fluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2,5-difluoro-3-(o-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2,5-difluoro-3-fenil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-3-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
15 2,5-difluoro-3-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-5-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2,5-difluoro-3-(m-tolil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(2-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
20 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-idroxifenil)-5-metil-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(4-terc-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
25 2-cloro-5-metil-5-(m-tolil)-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(2-metoxifenil)-5-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
5-fluoro-3-(2-idroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(3-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
30 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-5-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-2-cloro-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
3-(2-benciloxi-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
35 2-cloro-5-metil-3,5-bis(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
2-cloro-5-(2-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5 5-fluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-naftil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(3-bromofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(3-bromofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 10 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 15 2-cloro-5-metil-3,5-bis(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-clorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-clorofenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-2,5-difluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 20 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(2-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 25 2,5-difluoro-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-fenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-idroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 30 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-(4-bromofenil)-5-fluoro-5-(2-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 35 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-fluoro-2-idroxi-4-metil-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-fenil-3-pirazin-2-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

- 5-fluoro-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 ácido 3-(5-fluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico  
 ácido 3-(2,5-difluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico
- 5 ácido 4-(5-fluoro-4,6-dioxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico  
 5-fluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-5-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 10 5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-difluoro-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-(2-metoxifenil)-3-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 15 5-fluoro-5-fenil-3-(4-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3-metoxifenil)-5-metil-3-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzotrilo  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 20 2-cloro-5-fluoro-3-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-5-fenil-3-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzotrilo
- 25 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-metil-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2,5-dicloro-3,5-difenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 30 2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 3-[2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,6-dioxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il]benzotrilo  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-3-metil-fenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-(3-tienil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona
- 35 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona  
 2-cloro-5-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metoxi-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona

2,5-dicloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona, y

2,5-dicloro-3-(4-fluoro-2-hidroxi-3-metil-fenil)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diona.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en un soporte farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para el uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, inflamación, cáncer o enfermedades cardiovasculares.