

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 278**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4365 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09731265 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2262500**

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

30 Prioridad:

11.04.2008 EP 08290364

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

26.09.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**CRAVO, DANIEL;
LEPIFRE, FRANCK;
HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE y
CHARON, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 584 278 T3

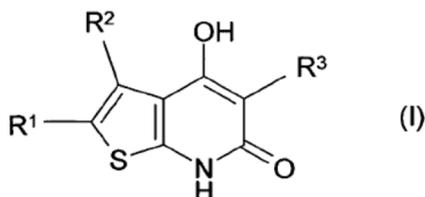
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

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

Campo de la invención

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



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

Antecedentes de la invención

10 La invención tenía el objeto de encontrar compuestos novedosos que tuviesen propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos.

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

15 También se proveen métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos que pueden ser tratados mediante la activación de AMPK, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención.

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

25 Sorprendentemente, se ha encontrado; que los derivados de tienopiridona activan AMPK; por lo tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación. Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras que son bien tolerados.

En particular, exhiben efectos de activación de AMPK.

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

35 La AMPK está bien establecidos como un sensor y el regulador de la homeostasis de la energía celular (Hardie D.G. and 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 al aumento de los niveles de AMP se produce en estados de agotamiento de la energía celular. La fosforilación de la serina treonina resultante de enzimas objetivo conduce a una adaptación del metabolismo celular al 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 de generación de ATP, y por lo tanto la regeneración de las reservas de ATP. Ejemplos de sustratos de AMPK incluyen acetil-CoA carboxilasa (ACC) y HMG-CoA-reductasa (Carling D. et al., "A commun 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 la ACC conduce a una disminución en la síntesis de ácidos grasos (que consume ATP) y al mismo tiempo a un incremento en la oxidación de ácidos grasos (generación de ATP). La fosforilación y la inhibición resultante de la HMG-CoA-reductasa conduce a una disminución en 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- β -D-ribofuranoside", J. Biol. Chem., 275, 24279, (2000)).

La AMPK también está implicada en la regulación del metabolismo del hígado. la elevada producción de glucosa por el hígado es una causa principal de hiperglicemia en ayunas en 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 LA AMPK suprime la transcripción de estos genes en células de hepatoma (Lochhead et al, "5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase, Diabetes, 49,896-903 (2000))

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

La AMPK es considerada como una candidata atractiva para la absorción de glucosa del músculo esquelético inducida por contracción, ya que se activa en paralelo con la elevación en AMP y una reducción de las reservas de energía de fosfato de creatina (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)). Adicionalmente, 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)) concomitantemente con la fusión del transportador 4 de glucosa 4 GLUT4 con la membrana plasmática ((Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, Diabetes, 48, 201667-1671 (1999)). La sobreexpresión de una subunidad de quinasa muerta en el músculo esquelético suprime AICAR, pero deteriora 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 las rutas adicionales median la absorción de glucosa inducida por contracción mientras que es evidente que la AMPK media los efectos de AICAR en la absorción de glucosa.

A pesar del estudio extenso sobre los estímulos corriente arriba que activan la AMPK, la investigación sobre los sustratos corriente abajo de la absorción de glucosa mediada por AMPK es deficiente. Informes más recientes revelaron que el sustrato de Akt de 160kDa (AS160) es un importante sustrato corriente abajo de Akt que está involucrado en la absorción de glucosa estimulada por la insulina. Además de la insulina, la contracción y la activación de AMPK por AICAR está asociada con la fosforilación incrementada de AS160 en el músculo esquelético de roedores. La fosforilación de AS160 es deteriorada o abolida en el músculo esquelético de ratones genéticamente modificados con eliminación de $\alpha 2$, con eliminación de $\alpha 3$, y $\alpha 2$ -quinasa de AMPK en respuesta al tratamiento AICAR (Treeback et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, Diabetes (2006)). Esto corrobora los resultados de la absorción deteriorada de glucosa estimulada por AICAR en el músculo esquelético de estos 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 β -4 ribofuranoside but not contraction- induced glucose uptake in skeletal muscle, J. Biol. Chem. 279, 1070-1079 (2004)). Por lo tanto, AS160

parecía ser un objetivo corriente abajo de AMPK en la mediación de la absorción de glucosa en el músculo esquelético. Tomados en conjunto todos estos efectos metabólicos proveen evidencia de que la AMPK suprime la gluconeogénesis hepática y la producción de lípidos, mientras que disminuye la deposición de lípidos hepáticos a través de la oxidación incrementada de lípidos, mejorando así el perfil de glucosa y de lípidos en la T2D.

- 5 Más recientemente se ha hecho evidente una implicación de AMPK en la regulación de no solamente el metabolismo energético celular, sino también de todo el cuerpo. Se demostró que la hormona leptina derivada de los adipocitos conduce a una estimulación de AMPK y por lo tanto a un incremento en 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
- 10 conduce al metabolismo mejorado de carbohidratos y de lípidos, estimuló la AMPK del hígado y el músculo esquelético (Yamanauchi T. et al., "adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002)), Tomas E. et al., " Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation" *PNAS*, 99, 16309, (2002)). La activación de AMPK en estas circunstancias parece ser
- 15 independiente del incremento de los niveles de AMP celulares, pero más bien puede deberse a la fosforilación por una o más quinasas corriente arriba aún por identificar. Con base en el conocimiento de las consecuencias mencionadas más arriba de la activación de AMPK, se esperarían profundos efectos beneficiosos de la activación in vivo de AMPK. En el hígado, la expresión disminuida de enzimas gluconeogénicas reduciría la producción de glucosa hepática y mejoraría la homeostasis general de la glucosa, y tanto la inhibición directa y/o la expresión
- 20 reducida de las enzimas clave en el metabolismo lipídico incrementarían la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, con el resultante mejoramiento de la homeostasis de la glucosa y, debido a una reducción en la acumulación de triglicéridos intramiocitos, a la acción mejorada de la insulina. Finalmente, el incremento del gasto energético debería conducir a una disminución en el peso corporal. Se esperaría que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico reduzca significativamente el riesgo de adquirir enfermedades cardiovasculares.
- 25 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 la mayoría de los estudios in vivo se basan en el AICAR activador de AMPK, un precursor permeable celular de ZMP. ZMP actúa como una imitación de AMP intracelular y, cuando se acumulan a niveles suficientemente altos, es capaz de estimular la actividad de AMPK (Corton J.M. et al. "5- aminoimidazole-4-
- 30 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 un imitador de AMP en la regulación de otras enzimas, y por lo tanto no es un activador específico de la AMPK (Musi N. and Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", *Current Drug Targets-immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2 119 (2002)). Varios estudios in vivo han demostrado efectos beneficiosos tanto agudos como
- 40 crónicos de la administración de AICAR en modelos de roedores de la obesidad y la diabetes tipo 2 (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboximide-1b-D ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076, (2001), Song S.M. et al., "5- aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide treatment improves glucose homeostasis in insulin resistant diabetic (ob/bo) mice", *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A.E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations" *Biochem.Biophys. Res. Comm.* 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., " Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199 (2002)). Por ejemplo, 7 semanas de administración de AICAR en la rata Zucker obesa (fa/fa) conduce a una reducción en los triglicéridos en plasma y ácidos grasos libres, un incremento en el colesterol HDL, y una normalización del metabolismo de la glucosa tal como es establecido mediante una prueba
- 50 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 ambos ratones ob/ob y db/db, 8 días de administración de AICAR reduce la glucosa en sangre por 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 encontró que el fármaco de diabetes metformina puede activar AMPK in vivo a altas concentraciones (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, 1167,(
- 55 2001), Musi N. et al., " Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with

type 2 diabetes", *Diabetes*, 51, 2074, (2002)), aunque tiene que será determinada en qué grado su acción antidiabética se basa en esta activación. Al igual que con la leptina y la adiponectina, el efecto estimulador de la metformina es indirecta a través de la activación de una quinasa corriente arriba (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001)).

- 5 Más recientemente, se ha descrito un activador de AMPK de molécula pequeña. Este activador de AMPK directo, llamado A-769662, un miembro de la familia Tienopiridona in vivo induce una disminución de la glucosa en plasma y los 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, 403-4(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)).16, (2006)).

Además de la intervención farmacológica, en los últimos años se han desarrollado varios modelos de ratones transgénicos, y se están haciendo disponibles los resultados iniciales. La expresión de AMPK negativa dominante en el músculo esquelético de ratones transgénicos ha demostrado que el efecto de AICAR en la estimulación del transporte de glucosa es dependiente 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 causada por efectos no específicos de ZMP. Estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir adicionalmente las consecuencias de la activación de AMPK. Se espera que la activación farmacológica de AMPK tendrá beneficios en el síndrome metabólico con la mejora del metabolismo de la glucosa y de los lípidos y una reducción en el peso corporal. Para calificar un paciente con síndrome metabólico, se deben cumplir tres de los cinco siguientes criterios: la presión de la sangre elevada por encima de 130/85mmHg, glucosa en sangre en ayunas por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal por encima de 40" (hombres) o 35" (mujeres) de circunferencia de la cintura y cambios de lípidos en sangre definidos por el incremento en triglicéridos por encima de 150 mg/dl o disminución del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres). Por lo tanto, los efectos combinados que se pueden lograr a través de la activación de la AMPK en un paciente a quien se califica como que tiene síndrome metabólico elevaría el interés de este objetivo. Se ha demostrado que la estimulación de AMPK estimula la expresión de proteína de desacoplamiento 3 (UCP3) 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 de las especies de oxígeno reactivas. Se ha demostrado que la endotelial NO sintasa (eNOS) se activa a través de la fosforilación mediada por AMPK ((Chen Z.-P. et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), por lo tanto, la activación de AMPK se puede utilizar para mejorar los sistemas circulatorios locales.

La AMPK tiene un papel en la regulación de la ruta de mTOR. mTOR es una serina/treonina quinasa y es un regulador clave de la síntesis de proteínas. Para inhibir el crecimiento celular y proteger las células de la apoptosis inducida por carencia de glucosa, AMPK fosforila TSC2 en Thr-1227 y Ser-1345 incrementando la actividad de los complejos TSC1 y TSC-2 para inhibir m-TOR. Además, la AMPK inhibe la acción de mTOR por fosforilación en Thr-2446. Así, la AMPK inhibe indirecta y directamente la actividad de mTOR para limitar la síntesis de proteínas. AMPK también puede ser un objetivo terapéutico para muchos tipos de cáncer que tienen la activación constitutiva de la ruta de señalización de PI3K-Akt. El tratamiento de diversas líneas celulares de cáncer de AICAR atenúa la proliferación celular tanto en estudios in vitro como in vivo (Giri R; R., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase (AMPK)", *J. Biol. Chem.* (2005)). Dos informes vinculan el tratamiento de metformina con un menor riesgo 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 supresión de la proliferación en células de cáncer de próstata. Muchas células cancerosas despliegan un marcado incremento de la tasa de síntesis de ácidos grasos de novo en correlación con altos niveles de FAS. La inhibición de la FAS suprime la proliferación de células de cáncer e induce la muerte celular. Así, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es un objetivo claro para el tratamiento farmacológico de los cánceres.

50 En algunas publicaciones se ha descrito que AICAR como un activador de AMPK promueve enfermedades antiinflamatorias. Se ha observado que AICAR atenúa la producción de citoquinas proinflamatorias y mediadores ((S. Giri et al. *J. Neuroscience* 2004, 24:479-487), AICAR en modelo de rata e in vitro atenúa la progresión de la EAE mediante la limitación de la infiltración de leucocitos a través de la barrera de sangre del cerebro (BBB) N. Nath. Et

al. J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad et al. J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) y se ha sugerido recientemente que los agentes de activación de AMPK actúan como agentes antiinflamatorios y pueden tener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/enfermedad de twitcher (un trastorno neurológico heredado) ((S.Giri et al. J. Neurochem. 2008, Mar 19).

5 Técnica anterior

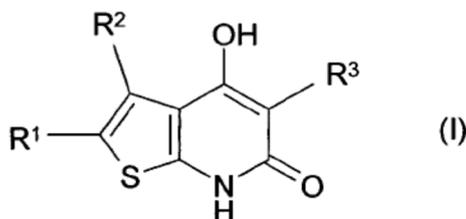
El documento US5,602,144 divulga derivados de tienopiridona para el tratamiento de isquemia cerebral o esquizofrenia.

El documento US 7,119,205 divulga derivados de tienopiridonas para el tratamiento útil de diabetes y obesidad como activadores de AMPK.

10 EL documento WO2007019914 divulga derivados de tienopiridona para el tratamiento útil de diabetes y obesidad como activadores de AMPK.

Resumen de la invención

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I)



15 en la que:

R¹ denota Hal,

R², R³ cada uno, independientemente uno de otro, denotan Ar o Het,

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

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

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

Hal denota F, Cl, Br o I,

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

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

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

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

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

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

ES 2 584 278 T3

- 2-cloro-4-hidroxi-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(4-(aminohidroxiiminometil)fenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
ácido 4-(2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,
- 5 2-cloro-4-hidroxi-5-(4-trifluorometilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,
N-metil-4-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3-hydrofenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 10 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-cianofenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3-(aminohidroxiiminometil)fenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 15 clorhidrato de 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-aminoiminometilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona
N-metil-3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,
2-cloro-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 20 2-cloro-4-hidroxi-3-(naft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-n-butilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-tert-butilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 25 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 30 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-etoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-hidroximetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-benciloxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2-clorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 10 2-cloro-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2-benciloxi-4-fluorofenil)-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 2-cloro-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 25 2-cloro-3-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,
 2-cloro-3-(furan-2-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 30 2-bromo-3,5-difenil-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3,5-difenil-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

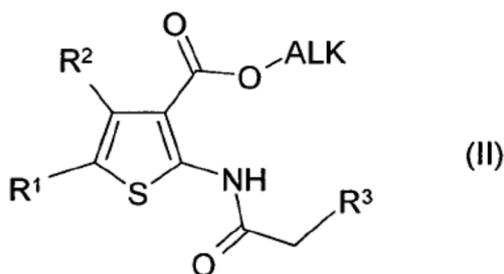
ES 2 584 278 T3

Una selección de estos compuestos preferidos es

- 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
5 2-cloro-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(4-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
N-metil-3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,
2-cloro-4-hidroxi-5-(2-metilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
10 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-5-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-5-(tiofen-2-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-5-(tiofen-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
15 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metiloxazol-5-il)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(4-metilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
20 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-3-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(naft-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
25 2-cloro-3-(4-etilfenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-(4-propilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-5-cloronaft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
30 2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
2-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- 3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 3-[2-Cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-yl]-benzoico,
- 5 2-cloro-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 10 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 15 2-cloro-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 20 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

La invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos y con un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 y las sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



25

en donde R¹, R², R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y ALK denota C₁-C₆ alquilo es ciclizado bajo condiciones básicas,
 y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

La invención también se relaciona con las formas racémicas, las formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales orgánicas o minerales de los compuestos de la fórmula general (I), así como sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polimórficas y las formas polimórficas del compuestos de fórmula (I).

5 La presente invención está dirigida no solamente a mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a estereoisómeros individuales y/o diastereoisómeros de los mismos, así o como mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10 La invención también se relaciona con los estereoisómeros (incluyendo isómeros E, Z) y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se toman solvatos de los compuestos con el significado de aductos de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Los compuestos de fórmula I también significa sus solvatos farmacéuticamente utilizables. Se toman derivados farmacéuticamente utilizables con el significado, por ejemplo, de las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Se toman derivados de profármacos con el significado de compuestos de la fórmula I que han sido modificados, con, por ejemplo grupos, alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 El término "profármaco" tal como se utiliza aquí, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia "fármaco" (un compuesto biológicamente activo) como resultado de las reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, y/o reacciones químicas metabólicas.

25 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o ingrediente activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica que es buscada o está dirigida a, por ejemplo, por un investigador o médico, en un tejido, sistema, animal o humano.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

30 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o prevención de efectos colaterales o también la reducción del progreso de una enfermedad, condición, trastorno o efectos colaterales o también la reducción del progreso de una enfermedad, condición o trastorno.

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

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

35 Estas son mezclas particularmente preferiblemente de compuestos estereoisoméricos.

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

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

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

A muy particularmente de manera preferible denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

5 Además, A denota preferiblemente alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F y/o Cl.

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

R¹ denota preferiblemente Hal.

R² denota preferiblemente fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituidos por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o SO₂A o denota Het.

10 R³ denota preferiblemente fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituidos por A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH o denota Het.

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

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

Het denota preferiblemente un heterociclo mono- o bicíclico aromático que tiene de 1 a 4 átomos N, O y/o S.

40 Más preferiblemente, Het denota piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo.

De acuerdo con lo anterior, la invención se relaciona, en particular, con los compuestos de la fórmula I en la que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados más arriba. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden ser expresados por las siguientes subfórmulas Ib a Ig, que corresponden a la fórmula I y en la que los restos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que

en Ib R² denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o SO₂A o

denota Het;

en Ic R³ denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH o denota Het;

5 en Id Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S;

en le Het denota piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, etrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo;

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

10 en Ig R¹ denota Hal,

R² denota fenilo, naftilo cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o SO₂A o denota Het,

R³ denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH o

15 denota Het,

Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

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

Hal denota F, Cl, Br o I;

20 y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

Preparación de derivados de tienopiridona de fórmula (I)

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a los descritos a continuación, o a través de modificaciones de estos métodos mediante la aplicación de técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Todos los procesos divulgados en asociación con la presente invención se contemplan para ser practicado en cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramos o a escala industrial comercial.

30 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Así, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están previstas, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente. Es bien conocido en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas estándar, incluyendo, pero no limitados a, resolución de 35 formas racémicas, en fase normal o reversa, y cromatografía quiral, formación de sal preferencial, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral o bien a partir de materiales de partida activos o mediante síntesis quiral deliberada de centros objetivo.

40 En las reacciones descritas de aquí en adelante, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos véase T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

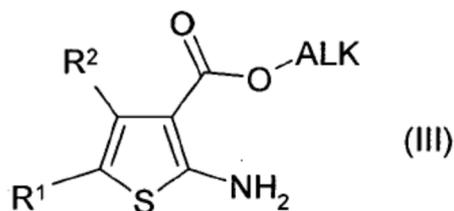
Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay restricción particular en la naturaleza de la base que va a ser utilizada en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo puede ser igualmente utilizada aquí, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, tertiobutilato de potasio, tertioamilato de sodio, trietilamina, hexametildisilazida de potasio, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil-litio, tales como metil-litio y butil-litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Usualmente, las reacciones se llevan a cabo en un solvente adecuado. Se puede utilizar una variedad de solventes, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados. Ejemplos de solventes 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 dietil éter, dioxano y tetrahydrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar en un rango de temperaturas. En general, se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (más preferiblemente de aproximadamente la temperatura ambiente hasta 100°C). El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, con la condición de que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferidas delineadas más arriba, un período de 3 horas hasta 20 horas será normalmente suficiente.

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

Los compuestos de fórmula (II) se preparan preferiblemente por reacción de un compuesto de fórmula (III)



en donde R¹ y R² tienen los significados como se indica en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV)



en donde R³ tiene los significados como se indica en la reivindicación 1,

y X denota un grupo hidroxilo o Cl, Br o I.

Más preferiblemente X denota C o B.

El compuesto de partida 2-aminotiofeno (III) es uno comercialmente disponibles (Chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim) o preparado fácilmente por una persona experta en la técnica mediante una reacción de Gewald descrito en Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, page 333, 1999.

En los compuestos de la fórmula IV, X es preferiblemente Cl, Br, I o un un grupo OH libre o modificado reactivamente, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi que tiene 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

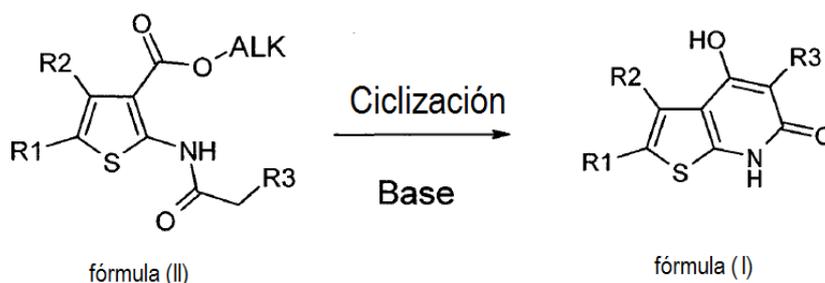
Condiciones de reacción:

- 5 a) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) en donde X es un grupo hidroxilo en presencia de un agente de condensación en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropilamina en un solvente aprótico como tetrahidrofurano, acetonitrilo, a 20 a 80°C preferiblemente de 20 a 30°C.

El agente de acoplamiento es un derivado carbodiimina describe en el enlace de Internet de referencia (<http://chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>) con preferiblemente HBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato.

- 10 b) Una ruta química alternativa para preparar el compuesto de fórmula (II) es la reacción del compuesto (III) con el compuesto (IV) en donde X es Cl, Br o I, preferiblemente Cl o Br en un solvente aprótico como tetrahidrofurano, dioxano a una temperatura comprendida entre 20 y 150 grados, preferiblemente entre 70 a 100°C.

Proceso de la síntesis del compuesto de fórmula (I)



- 15 El compuesto de la fórmula (I) se prepara a partir del compuesto de fórmula (II) mediante una reacción de ciclización usando una base como por ejemplo hexametildisilazano, una sal de potasio o de sodio, por ejemplo, sodio o tertioamilo de potasio, etilato de sodio con el uso preferiblemente de hexametildisilazida en un solvente inerte, preferiblemente en un solvente aprótico como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, tolueno a 20°C hasta 150°C preferiblemente de 60 hasta 120°C durante 30 minutos a 24 hora preferentemente de 30 minutos hasta 1 hora.

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

30 Sales farmacéuticas y otras formas

- 35 Los dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar 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 orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son en su mayor parte preparados por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición básica correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo

hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I están igualmente incluidos. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, sales de adición de ácido se pueden formar mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales de bases de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y de zinc, pero esto pretende representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos sodio y de potasio, y sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, 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 está pretendiendo representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados usando agentes tales como haluros de (C₁-C₄)alquilo, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y cloruro de tert-butilo, bromuro y yoduro; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo de dimetilo, dietilo y sulfato de diamilo; haluros de (C₁₀C₁₈)alquilo, por ejemplo decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y cloruro de estearilo, bromuro y yoduro; y haluros de aril(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Ambos compuestos solubles en agua y aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

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

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

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. 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 compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede ser regenerado poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de base libre de las mismas.

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

Con respecto a lo que se ha establecido más arriba, se puede observar que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se toma en relación con la presente con el significado de un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o de cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizado antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y en consecuencia se pueden producir en diversas formas enantiómeras. Por lo tanto, pueden existir en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser diferente, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermediarios se pueden separar en compuestos enantiómeros por medio de medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso emplearse como tales en la síntesis.

En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuadamente N-protegidos (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos alcanforsulfónicos 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 derivados quiralmente inmovilizados sobre sílica gel). eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosas o alcohólicas, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación de 82:15:3.

Para la resolución quiral de los racematos se pueden utilizar los siguientes ácidos y aminas: Como ejemplos, se pueden usar los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, R-(-)1,1'-binaftalen-2,2'-diil hidrogenofosfónico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, D-(-)-mandélico, L-(+)-mandélico, D-tartárico, L-tartárico, o cualquier mezcla de ellos.

Como ejemplos, las siguientes aminas quirales se pueden usar: 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-toluietilamina, (S)-fenilglicinol, (-)-N-metilefedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol, (S)- α -metilbencilamina o cualquier mezcla de ellos.

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

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

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, particularmente de manera preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad
10 de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indica más arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar mediante un proceso que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo por métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales formulaciones se pueden preparar usando los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el o los excipientes o el o los adyuvantes.

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

25 Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico 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 manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar presentes igualmente un sabor, conservante, dispersante y colorante.

30 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe más arriba y llenando envolturas de gelatina conformadas con la misma. Se pueden agregar a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado, los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, puede igualmente ser añadido con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que la cápsula ha sido tomada.

35 Además, si se desea o si es necesario, aglomerantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes pueden igualmente ser incorporados en la mezcla. Aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos de maíz, goma natural y sintética, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de
40 magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringida a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulación o prensado en seco la mezcla, agregando un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla entera para dar las tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió más arriba, y
45 opcionalmente con un aglomerante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglomerante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales polímeros y prensándola a través de un
50 tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de tabletas, dando grumos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se

5 peguen a los moldes de fundición de tabletas. La mezcla lubricada se prensa entonces para dar las tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte que fluye libremente y luego presionados directamente para dar tabletas sin llevar a cabo las etapas de granulación o de prensado en seco. Pueden estar presentes una capa protectora transparente u opaca que consiste de una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polímero y una capa de brillo de cera. Los colorantes pueden agregarse a estos recubrimientos con el fin de ser capaz de diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

10 Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de tal manera que una cantidad dada comprenda una cantidad especificada previamente de los compuestos. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Así mismo se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares.

15 Las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden, si se desea, ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o retardante, tales como, por ejemplo, por recubrimiento o que sea embebido de material particulado en polímeros, cera y similares.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de medicamentos objetivo. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno polilisina, sustituido por radicales de palmitoilo. Los compuestos pueden además estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-
30 epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como apósitos independientes para contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el apósito por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

Compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

40 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como un ungüento tópico o crema. En el caso de la formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear o bien con una base parafínica o en crema miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse para dar una base en crema de aceite en agua o una base de agua-en-aceite.

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

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

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

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de de 20-500 micrones, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, esto es, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como aspersion nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia portadora comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación comprenden polvos o nieblas de partículas finas, que pueden generarse por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en una dosis individual o recipientes multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se almacenan en estado de secado por congelación (liofilizado), de tal manera que solamente es necesario la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de su uso.

20 Las soluciones inyectables y suspensiones preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

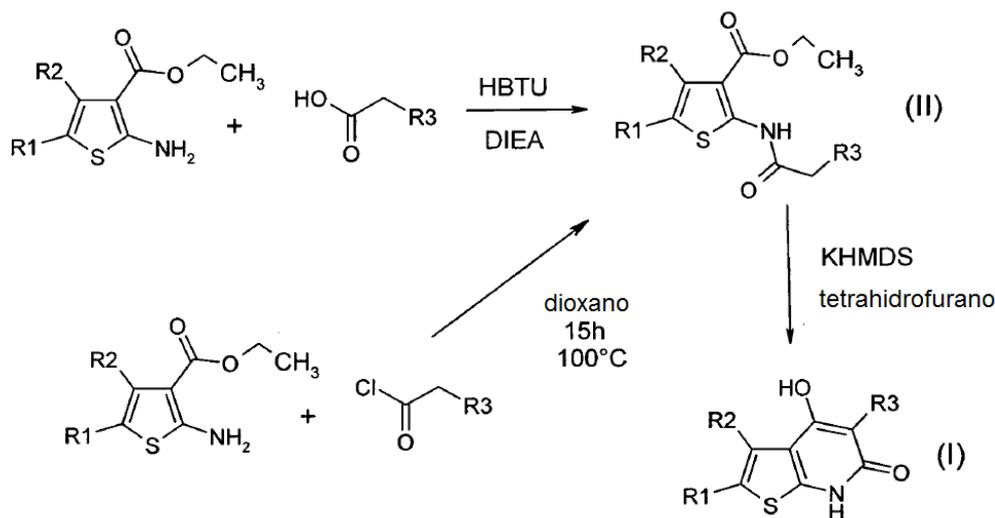
No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados más arriba, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

25 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del humano o animal, la condición de la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es determinado en última instancia por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, particularmente, típicamente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, la
30 cantidad real por día para un mamífero adulto de 70 kg está por lo general entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual por día o usualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Se puede suponer que dosis
35 similares son adecuados para el tratamiento de otras condiciones mencionadas más arriba.

EJEMPLOS

El esquema representativo del proceso de ciclización se muestra en el esquema 1

Esquema 1



- HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluronio.

- KHMDS: hexametildisilazida de potasio

- DIEA: dietilisopropilamina

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin, sin embargo, limitarla. Los materiales de partida utilizados son productos conocidos o productos preparados de acuerdo con procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan sobre una base en peso, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos se caracterizaron especialmente a través de las siguientes técnicas analíticas.

Los espectros de RMN se adquirieron usando un espectrómetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

- 10 Las masas se determinaron por HPLC acoplado a un detector de masas Agilent Serie 1100. Los puntos de fusión (p.f) se midieron en un bloque Stuart Scientific.

Ejemplo 1 (referencia):

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

- 15 Etapa 1: Se enfrió ácido 3-piridilacético (0.842 g, 4.85 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0°C. Se agregó HBTU (2.169g) y diisopropiletilamina (2.64 g). Después de 20 minutos de agitación, se agregó gota a gota una solución de 2-amino-3-etoxicarbonil-4- feniltiofenona (1 g, 4.04 mmol) en acetonitrilo. Después de 15h de agitación a temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el remanente se tomó en diclorometano. Esta solución orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, agua y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó sobre sílica (Heptano/acetato de etilo 4/6). Se recuperó un aceite de color amarillo (407 mg).

1 HNMR (dmsó-d₆, 300MHz): 11.45 (br. s, 1 H), 8.64-8.59 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 0.89 (t, 3H)

- 25 Etapa 2: Al compuesto previo (197 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó gota a gota una solución de hexametildisilazida de sodio (3.58 mL, 4eq) en tetrahidrofurano. La solución se calentó a 80°C durante 15 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó ácido acético hasta pH ácido. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida y se agregó agua. El sólido blanco precipitado (120 mg) se filtró; MS: 321 (M+1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): 8.49 (bs, 1H), 8.48-8.40 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.00 (m, 1H).

Ejemplo 2 (referencia):

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

5

Etapa 1: A una solución de propiofenona (30 mL, 0.226 mol) en etanol (670 mL) se agregó gota a gota cianoacetato de etilo (24 mL). Después de 20 minutos a 60°C, se agregó morfolina (68.9 mL) y 5 minutos más tarde azufre (14.5 g). El calentamiento se llevó a cabo durante 72 horas y luego los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó con diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de sílica y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (heptano/acetato de etilo 9/1) y se recuperó un aceite de color amarillo (18.4g);

10

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 7.34-7.27 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 2H), 3.91 (q, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.78 (t, 3H)

15

Etapa 2: Al compuesto previo (800 mg) en dioxano (5 ml) se agregó gota a gota una solución de cloruro de 2-metoxifenilacetilo (678 mg) en dioxano (5 mL). La solución se calentó hasta reflujo durante 15 horas y luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en acetato de etilo y esta solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se recuperó un aceite de color amarillo (1.42 g);

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 11.24 (br. s, 1 H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 0.74 (t, 3H)

20

Etapa 3: El compuesto previo (1.4 g, 3.42 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó gota a gota a una solución de hexametildisililazida de potasio (27.4 mL de 0.5M en tolueno). Después de 2 horas, la reacción se detuvo con ácido acético y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El sólido crudo se tomó en agua y se filtró. Se recuperó un sólido color rosa (1.86 g); MS: 364.0 (M+1);

25

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ (ppm): 8.83 (br. s, 1 H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 6.96-6.87 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

30

Etapa 4: El sólido previo (366 mg) en diclorometano anhidro (30 mL) se enfrió hasta 0°C. Se agregó tribromuro de boro (4 ml, solución 1 M en diclorometano). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución se tomó en una mezcla de agua/hielo/trietilamina (una gotas) y se agitó 1 hora. La fase orgánica se recuperó, se secó y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (diclorometano/metanol 98/2). Se recuperó un sólido color blancuzco (60 mg); MS: 350.2 (M+1);

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 9.06 (bs, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 3:

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

35

Etapa 1: Se agregó gota a gota cianoacetato de etilo (10.6 mL) a una solución de 3'-metoxiacetofenona (13.7 mL, 0.1 mol) en etanol (335 mL). Después de 20 minutos a 60°C, se agregó morfolina (30.5 mL) y 5 minutos más tarde azufre (6.4 g). El calentamiento se llevó a cabo durante 72 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de sílica y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (heptano/ acetato de etilo 9/1). Se recuperó un sólido color amarillo (3.5 g);

40

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 7.26-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.07 (br. s, 1 H), 4.04 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).

Etapa 2: A una solución del compuesto previo (1.5g, 5.40 mmol), dioxano (9.3 mL) y piridina (523 mL) se agregó gota a gota cloruro de fenilacetilo (858 µL). La mezcla de reacción se calentó hasta 105°C durante 1 hora y luego el solvente se evaporó. El producto crudo se tomó en diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces mediante solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del

solvente por evaporación, el aceite resultante se disolvió en acetato de etilo y se vertió en heptano. El sólido formado (1.44 g) se filtró y se lavó con heptano;

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 11.22 (br. s, 1H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.22 (dd, 1 H), 6.88-6.76 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.90 (t, 3H).

5 Etapa 3: Una solución del compuesto previo (1.44 g, 3.64 mmol), N-clorosuccinimida (583 mg) and 1,2-dicloroetano (25 mL) se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano y se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto crudo se utilizó sin ninguna purificación adicional;

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 11.24 (br. s, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 7.24 (dd, 1 H), 6.90-6.86 (m, 1 H), 6.77-6.69 (m, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.78 (t, 3H).

Etapa 4: Una solución de sólido previo (3.64 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) se agregó a hexametildisililazida de potasio (29 mL, 0.5M en tolueno) y la mezcla de reacción se calentó hasta 45°C durante 1 hora. La reacción se detuvo con ácido acético y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (pentano/acetato de etilo (4/1) para obtener un sólido puro (550 mg); MS: 384 (M+1);

15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 11.60 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 7.41-7.20 (m, 6H), 6.97-6.89 (m, 3H), 3.75 (s, 3H).

Ejemplo 4 (referencia):

2-ciano-3,5-difenil-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

20 Etapa 1: Una solución de benzonitrilo (10g, 97 mmol) y acetonitrilo (10.2 mL, 195mmol) se trató con tert-butóxido de potasio (20g) porción a porción. La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron dietiléter y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo con dietiléter y las fases orgánicas enteras combinadas. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El aceite resultante se tomó en acetato de etilo y se vertió sobre heptano. El sólido amarillo formado (8g) se filtró y se lavó con heptano;

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 7.51-7.38 (m, 5H), 4.91 (bs, 2H), 4.24 (s, 1H).

25 Etapa 2: Cianoacetato de etilo (3.4 mL) se agregó gota a gota a una solución del compuesto previo (4.62 g, 32 mmol) en etanol (95 mL). Después de 20 minutos a 60°C, se agregó piperidina (635 mL) y 5 minutos más tarde azufre (1.13 g). El calentamiento se llevó a cabo durante 72 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de sílica y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (pentano/ acetato de etilo 9/1). Se recuperó un sólido color amarillo (1 g).

30 Etapa 3: A una solución del compuesto previo (1 g, 3.67 mmol), dioxano (5 mL) y piridina (200 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de fenilacetilo (583 μL en 5 mL de dioxano). La mezcla de reacción se calentó hasta 105°C durante la noche y luego se evaporó el solvente. El producto crudo se tomó por diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces mediante solución acuosa de bicarbonato de sodio luego se secó sobre sulfato de sodio. Se recuperó un sólido amarillo sólido (1.45 g) después de la eliminación del solvente por evaporación;

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 11.46 (bs, 1H), 7.45-7.34 (m, 8H), 7.26-7.23 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.89 (s, 2H), 0.82 (t, 3H).

40 Etapa 4: Hexametildisililazida de potasio (15 mL, 0.5M en tolueno) se agregó gota a gota a una solución del sólido previo (600 mg, 1.54 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se detuvo con metanol y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en un mínimo de metanol y se agregó clorhidrato (4M) hasta pH ácido. Se recuperó un sólido de color beis (260 mg); MS: 345.1 (M+1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 10.00 (bs, 1H), 7.56-7.21 (m, 10H).

Ejemplo 5:

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

Etapa 1: Cianoacetato de etilo (6.8 mL) se agregó gota a gota a una solución de 2',6'-difluoroacetofenona (10 g, 64 mmol) en etanol (250 mL). Después de 20 minutos a 60°C, se agregó morfolina (19.6 mL) y 5 minutos más tarde azufre (4.1 g). El calentamiento se llevó a cabo durante 72 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de sílica y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (pentano/acetato de etilo 95/5). Se recuperó un compuesto oleoso (13.5 g) que contiene etilcianoacetato; MS: 284.0 (M+1)

Etapa 2: A una solución del compuesto previo (11.6 g, 20.4 mmol con base en una pureza del 50%), dioxano (30 mL) y piridina (1.11 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de fenilacetilo (3.24 mL en 25 mL de dioxano). Después de una hora, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces mediante solución acuosa de bicarbonato de sodio luego se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó sobre sílica (pentano/etilacetato 98/2) para proveer el compuesto deseado (1g); MS: 402.1 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 11.20 (br. s, 1H), 7.42-7.23 (m, 6H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.73 (s, 1 H), 4.99 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.86 (t, 3H).

Etapa 3: Una solución del compuesto previo (429 mg, 1 mmol), N-clorosuccinimida (190 mg) y 1,2-dicloroetano (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano y se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El aceite crudo (410 mg) se usó sin ninguna purificación adicional; MS: 436.0 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 11.27 (br. s), 7.41-7.29 (m, 6H), 6.95-6.89 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.83 (t, 3H).

Etapa 4: Hexametildisililazida de potasio (10 mL, 0.5M en tolueno) se agregó gota a gota a una solución del sólido previo (410 mg, 0.94 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con metanol y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en un mínimo de metanol y se agregó solución de clorhidrato (4M) hasta pH ácido. El sólido precipitado se tomó en un mínimo de acetato de etilo y se vertió sobre heptano. El sólido precipitado (106 mg) se filtró y se lavó con heptano. Se recuperó un sólido beis (260 mg); MS: 389.7 (M+1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9.76 (bs, 1H), 7.56-7.12 (m, 8H).

Ejemplo 6 (referencia):

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

Etapa 1: Una solución de 2'-hidroxi-4'-metilacetofenona (10 g, 66.7 mmol), hidróxido de potasio (5 g), dimetilsulfato (7.6 mL) en acetona (175 mL) se agitó durante la noche. Se agregó trietilamina para destrozár el exceso de dimetilsulfato y la mezcla de reacción se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó usando pentano. Se recuperaron cristales blancos (9 g); MS: 165.1 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 7.68 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 2: Cianoacetato de etilo (2.93 mL) se agregó gota a gota a una solución del compuesto previo (4.5 g, 27.4 mmol) en etanol (100 mL). Después de 20 minutos a 60°C, se agregó morfolina (8.35 mL) y 5 minutos más tarde azufre (1.76 g). El calentamiento se llevó a cabo durante 72 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de sílica y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílica (pentano/ acetato de etilo 95/5). Se recuperó un sólido de color amarillo (3.55g); MS: 292.1 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 7.07 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.00 (q, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.91 (t, 3H).

Etapa 3: A una solución del compuesto previo (2 g, 6.87 mmol), dioxano (20 mL) y piridina (671 μL) se agregó gota a gota cloruro de fenilacetilo (995 μL). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se tomó en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite crudo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo/ pentano. Se recuperó un sólido de color amarillo (2.3 g); MS: 410 (M+1);

ES 2 584 278 T3

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 11.04 (bs, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.04 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 3.95 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).

5 Etapa 4: Hexametildisililazida de potasio (17.6 mL, 0.5M en tolueno) se agregó gota a gota a una solución del sólido previo (900 mg, 2.2 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) at 0°C. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con ácido acético y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en agua. El sólido precipitado (650 mg) se filtró y se lavó con dietiléter; MS: 364.1 (M+1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 9.03 (bs, 1 H), 7.40-7.15 (m, 5H), 7.08 (d, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

10 Etapa 5: A una suspensión del compuesto previo (250 mg, 0.69mmol) en diclorometano se agregó tribromuro de boro (2.75 mL, 1M en diclorometano) a 0°C. Después de 30 minutos a 0°C y 45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo. El precipitado sólido blanco (135 mg) se filtró y se lavó con dietiléter; MS: 350.1 (M+1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 9.25 (bs, 1 H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.03 (d, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 3.68 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

15 Los siguientes compuestos en la Tabla I se pueden obtener de forma análoga.

Tabla I:

	R1	R2	R3	MS
1	etoxicarbonilo	fenilo	fenilo	392.1 (M+1)
2	metoxicarbonilo	fenilo	fenilo	378.0 (M+1)
3	carboxi	fenilo	fenilo	364.0 (M+1)
4	(N-metil)-aminocarbonilo	fenilo	fenilo	377.0 (M+1)
5	hidroximetilo	fenilo	fenilo	350.0 (M+1)
6	fenilo	fenilo	fenilo	396.1 (M+1)
7	aminocarbonilo	fenilo	fenilo	363.0 (M+1)
8	metilsulfonilo	fenilo	fenilo	398.1 (M+1)
9	ciano	fenilo	fenilo	345.1 (M+1)
10	metilo	fenilo	fenilo	334.1 (M+1)
11	metilo	fenilo	2-hidroxifenilo	350.2 (M+1)
12	metilo	fenilo	piridin-4-ilo	335.2 (M+1)
13	metilo	fenilo	4-metoxifenilo	364.2 (M+1)
14	metilo	fenilo	4-hidroxifenilo	350.2 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
15	metilo	fenilo	3-metoxifenilo	364.2 (M+1)
16	H	fenilo	fenilo	320.0 (M+1)
17	H	fenilo	2-metoxifenilo	350.0 (M+1)
18	H	fenilo	piridin-3-ilo	321.0 (M+1)
19	H	fenilo	4-metoxifenilo	350.0 (M+1)
20	H	fenilo	4-hidroxifenilo	336.1 (M+1)
21	H	fenilo	4-cianofenilo	345.0 (M+1)
22	H	fenilo	4-dimetilaminofenilo	363.1 (M+1)
23	H	fenilo	3-metoxifenilo	350.0 (M+1)
24	H	fenilo	3-trifluorometilfenilo	388.1 (M+1)
25	H	4-bromofenilo	fenilo	400.0 (M+1)
26	H	4-clorofenilo	fenilo	354.0 (M+1)
27	H	4-fluorofenilo	fenilo	338.0 (M+1)
28	H	4-bromofenilo	piridin-3-ilo	399.0 (M+1)
29	H	4-bromofenilo	piridin-4-ilo	400.9 (M+1)
30	H	4-bromofenilo	Piridin-2-ilo	400.9 (M+1)
31	H	4-hidroxi-fenilo	fenilo	336.1 (M+1)
32	H	4-metoxi-fenilo	fenilo	350.1 (M+1)
33	H	naft-2-ilo	fenilo	370.1 (M+1)
34	H	1-hidroxi-naft-2-ilo	fenilo	386.1 (M+1)
35	H	4-metilfenilo	fenilo	334.1 (M+1)
36	H	4-trifluorometilfenilo	fenilo	388.0 (M+1)
37	H	4-n-butilfenilo	fenilo	376.1 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
38	H	4-hidroxi-metilfenilo	fenilo	350.1 (M+1)
39	H	4-tert-butilfenilo	fenilo	376.1 (M+1)
40	H	4-metoxi-fenilo	4-metoxifenilo	380.1 (M+1)
41	H	4-hidroxi-fenilo	4-hidroxifenilo	352.0 (M+1)
42	H	4-metoxi-fenilo	4-fluorofenilo	368.0 (M+1)
43	H	4-hidroxi-fenilo	4-fluorofenilo	354.1 (M+1)
44	H	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo	368.0 (M+1)
45	H	4-fluorofenilo	4-hidroxifenilo	354.1 (M+)
46	H	4-amino-carbonilfenilo	fenilo	363.0 (M+1)
47	H	3-metoxi-fenilo	fenilo	349.9 (M+1)
48	H	3-hidroxi-fenilo	fenilo	336.0 (M+1)
49	H	3-fluorofenilo	fenilo	338.1 (M+1)
50	H	3-metilfenilo	fenilo	334.0 (M+1)
51	H	3-bromofenilo	fenilo	398.0 (M+1)
52	H	3-hidroxi-metilfenilo	fenilo	350.1 (M+1)
53	H	3-metil-sulfonilfenilo	fenilo	398.0 (M+1)
54	H	2-metoxifenilo	fenilo	350.0 (M+1)
55	H	2-hidroxifenilo	fenilo	336.2 (M+1)
56	H	2-fluorofenilo	fenilo	338.1 (M+1)
57	H	2-bromofenilo	fenilo	395.6 (M-1)
58	H	2-clorofenilo	fenilo	354.0 (M+1)
59	H	2-metilfenilo	fenilo	334.1 (M+1)
60	H	2,4-dimetoxi-fenilo	fenilo	380.1 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
61	H	2,4-dihidroxi-fenilo	fenilo	352.0 (M+1)
62	H	2-fluoro-4-idroxiifenilo	fenilo	352.0 (M-1)
63	H	2-fluoro-4-metoxifenilo	fenilo	368.1 (M+1)
64	H	2,4-difluorofenilo	fenilo	356.0 (M+1)
65	H	2-benciloxi-4-fluorofenilo	fenilo	444.1 (M+1)
66	H	4-fluoro-2-idroxiifenilo	fenilo	352.0 (M-1)
67	H	3,5-dibenciloxifenilo	fenilo	532.0 (M+1)
68	H	3,5-dihidroxi-fenilo	fenilo	352.1 (M+1)
69	H	3,5-dimetoxi-fenilo	fenilo	380.1 (M+1)
70	H	2-benciloxi-5-fluorofenilo	fenilo	444.1 (M+1)
71	H	3-fluoro-4-metoxifenilo	fenilo	368.1 (M+1)
72	H	3-fluoro-4-idroxiifenilo	fenilo	354.1 (M+1)
73	H	4-bromo-3-metoxifenilo	fenilo	428.0 (M+1)
74	H	4-bromo-3-idroxiifenilo	fenilo	413.9 (M+1)
75	H	5-fluoro-2-idroxiifenilo	fenilo	352.0 (M-1)
76	H	4-bromo-2-metoxifenilo	fenilo	427.9 (M+1)
77	H	4-bromo-2-idroxiifenilo	fenilo	413.9 (M+1)
78	H	2,6-difluoro-fenilo	fenilo	356.0 (M+1)
79	H	2-idroxi-5-metoxifenilo	fenilo	366.0 (M+1)
80	H	2-benciloxi-5-metoxifenilo	fenilo	456.0 (M+1)
81	H	2-idroxi-4-metoxifenilo	fenilo	366.1 (M+1)
82	H	4-metil-2-metoxifenilo	fenilo	364.1 (M+1)
83	H	4-metil-2-idroxiifenilo	fenilo	350.1 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
84	H	3-metoxi-4-metilfenilo	fenilo	364.1 (M+1)
85	H	3-idroxi-4-metilfenilo	fenilo	350.2 (M+1)
86	H	2-metoxi-4-metilfenilo	3-cianofenilo	389.1 (M+1)
87	H	2-idroxi-4-metilfenilo	3-cianofenilo	375 (M+1)
88	H	2,6-diidroxi-fenilo	fenilo	352 (M+1)
89	H	2-idroxi-6-metoxifenilo	fenilo	366 (M+1)
90	H	4-carboxi-fenilo	fenilo	364.1 (M+1)
91	H	3-carboxi-fenilo	fenilo	363.7 (M+1)
92	H	Furan-2-ilo	fenilo	310.2 (M+1)
93	H	Pirazin-2-ilo	fenilo	322.1 (M+1)
94	H	Piridin-3-ilo	fenilo	321.1 (M+1)
95	H	Piridin-4-ilo	fenilo	321.0 (M+1)
96	Cl	Piridin-4-ilo	fenilo	354.9 (M+1)
97	Cl	Piridin-3-ilo	fenilo	355.0 (M+1)
98	Cl	Furan-2-ilo	fenilo	343.9 (M+1)
99	Cl	4-carboxi-fenilo	fenilo	398.0 (M+1)
100	Cl	3,4-difluoro-fenilo	fenilo	390.0 (M+1)
101	Cl	2-idroxi-4-metilfenilo	3-cianofenilo	409.0 (M+1)
102	Cl	3-idroxi-4-metilfenilo	fenilo	384.0 (M+1)
103	Cl	3-metoxi-4-metilfenilo	fenilo	398.1 (M+1)
104	Cl	2-idroxi-4-metilfenilo	fenilo	384.0 (M+1)
105	Cl	2-metoxi-4-metilfenilo	fenilo	398.0 (M+1)
106	Cl	2,6-difluorofenilo	fenilo	389.7 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
107	Cl	2-benciloxi-5-fluorofenilo	fenilo	476 (M-1)
108	Cl	5-fluoro-2-idroxifenilo	fenilo	386 (M-1)
109	Cl	3-fluoro-4-idroxifenilo	fenilo	388.0 (M+1)
110	Cl	3-fluoro-4-metoxifenilo	fenilo	402.0 (M+1)
111	Cl	4-fluoro-2-idroxifenilo	fenilo	386.0 (M-1)
112	Cl	2-benciloxi-4-fluorofenilo	fenilo	478.1 (M+1)
113	Cl	5-cloro-2-fluoro-4- idroxifenilo	fenilo	421 (M+1)
114	Cl	2,4-difluorofenilo	fenilo	390 (M+1)
115	Cl	2-fluoro-4-metoxifenilo	fenilo	400 (M-1)
116	Cl	2-fluoro-4-idroxifenilo	fenilo	388 (M+1)
117	Cl	2-metilfenilo	fenilo	368.0 (M+1)
118	Cl	2-clorofenilo	fenilo	387.9 (M+1)
119	Cl	2-fluorofenilo	fenilo	372 (M+1)
120	Cl	2-benciloxi-fenilo	fenilo	460.1 (M+1)
121	Cl	2-idroxi-fenilo	fenilo	368.0 (M-1)
122	Cl	2-metoxi-fenilo	fenilo	384.1 (M+1)
123	Cl	3-carboxi-fenilo	fenilo	398.0 (M+1)
124	Cl	3-idroxi-metilfenilo	fenilo	384.1 (M+1)
125	Cl	3-metilfenilo	fenilo	368.0 (M+1)
126	Cl	3-fluorofenilo	fenilo	372.0 (M+1)
127	Cl	3-etoxifenilo	fenilo	398.0 (M+1)
128	Cl	3-metoxi-fenilo	fenilo	384.0 (M+1)
129	Cl	4-metoxi-fenilo	3-cianofenilo	409.0 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
130	Cl	4-fluorofenilo	3-carboxifenilo	416.0 (M+1)
131	Cl	4-fluorofenilo	3-cianofenilo	396.9 (M+1)
132	Cl	4-hidroxi-fenilo	4-fluorofenilo	388.1 (M+1)
133	Cl	4-tert-butil-fenilo	fenilo	410.1 (M+1)
134	Cl	4-n-butilfenilo	fenilo	410 (M+1)
135	Cl	4-metil	fenilo	368.0 (M+1)
136	Cl	1-hidroxi-naft-2-ilo	fenilo	420.1 (M+1)
137	Cl	Naft-2-ilo	fenilo	404 (M+1)
138	Cl	4-hidroxi-fenilo	fenilo	369.9 (M+1)
139	Cl	4-metoxi-fenilo	fenilo	384.0 (M+1)
140	Cl	4-fluorofenilo	fenilo	372 (M+1)
141	Cl	fenilo	N-metil-3-amino- carbonilfenilo	411 (M+1)
142	Cl	fenilo	3-aminoimino-metilfenilo	396 (M+1)
143	Cl	fenilo	3-trifluoro-metilfenilo	422 (M+1)
144	Cl	fenilo	3-carboxifenilo	379 (M+1)
145	Cl	fenilo	3-metil-sulfonilfenilo	430 (M-
146	Cl	fenilo	3-aminohidroxi- iminometilfenilo	412 (M+1)
147	Cl	fenilo	3-cianofenilo	379 (M+1)
148	Cl	fenilo	3-hidroxifenilo	370.0 (M+1)
149	Cl	fenilo	3-metoxifenilo	382.3 (M-1)
150	Cl	fenilo	N-metil-4-amino- carbonilfenilo	409 (M-1)
151	Cl	fenilo	4-amino-carbonilfenilo	395 (M-1)
152	Cl	fenilo	4-trifluorometilfenilo	388 (M+1)

ES 2 584 278 T3

	R1	R2	R3	MS
153	Cl	fenilo	4-carboxifenilo	396 (M-1)
154	Cl	fenilo	4-metilsulfonil-fenilo	430 (M-1)
155	Cl	fenilo	4-aminohidroxi- iminometilfenilo	412 (M+1)
156	Cl	fenilo	4-hidroxifenilo	370.2 (M+1)
157	Cl	fenilo	4-metoxifenilo	384.0 (M+1)
158	Cl	fenilo	2-benciloxifenilo	460.1 (M+1)
159	Cl	fenilo	2-hidroxifenilo	370.0 (M+1)
160	Cl	fenilo	2-metoxifenilo	383.9 (M+1)
161	Br	fenilo	fenilo	397.5 (M+1)
162	Cl	fenilo	fenilo	353.8 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
163	Metilo	fenilo	2-metoxifenilo	364.0 (M+1)
164	cloro	fenilo	2-metilfenilo	367.1 (M+1)
165	cloro	fenilo	2-fluorofenilo	372 (M+1)
166	cloro	fenilo	Piridin-3-ilo	355 (M+1)
167	cloro	fenilo	6-metoxipiridin-3-ilo	384.9 (M+1)
168	cloro	fenilo	Tiofen-2-ilo	359.8 (M+1)
169	cloro	fenilo	Tiofen-3-ilo	359.8 (M+1)
170	cloro	fenilo	3-metiloxazol-5-ilo	358.9 (M+1)
171	cloro	fenilo	4-trifluorometilfenilo	422 (M+1)
172	cloro	fenilo	4-fluorofenilo	372 (M+1)
173	cloro	fenilo	4-clorofenilo	388 (M+1)
174	cloro	fenilo	4-metilfenilo	368 (M+1)
175	cloro	fenilo	3-fluorofenilo	372 (M+1)
176	cloro	fenilo	3-metilfenilo	368 (M+1)
177	cloro	fenilo	3,4-dimetoxifenilo	414 (M+1)
178	cloro	4-clorofenilo	fenilo	388 (M+1)
179	cloro	Naft-ilo	fenilo	403.6 (M+1)
180	H	2-etoxipiridin-5-ilo	fenilo	365 (M+1)
181	cloro	4-etilfenilo	fenilo	382 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
182	cloro	4-isopropilfenilo	fenilo	396 (M+1)
183	cloro	4-propilfenilo	fenilo	396.3 (M+1)
184	cloro	5-cloro-1-hidroxinaft-2-ilo	Fenilo	454 (M+1)
185	cloro	1-hidroxinaft-2-ilo	4-fluorofenilo	438 (M+1)
186	cloro	1-hidroxinaft-2-ilo	4-metilfenilo	434 (M+1)
187	cloro	4-fluoro-2-metoxifenilo	fenilo	402 (M+1)
188	H	4-fluoro-2-hidroxifenilo	4-metilfenilo	368 (M+1)
189	cloro	5-fluoro-2-metoxifenilo	fenilo	402 (M+1)
190	cloro	3,4-dimetoxifenilo	fenilo	414.1 (M+1)
191	H	4-fluoro-2-hidroxifenilo	4-metoxifenilo	384.0 (M+1)
192	cloro	2-hidroxi-4-metilfenilo	3-carboxifenilo	428.3 (M+1)
193	cloro	4,5-difluoro-2-hidroxi	fenilo	406 (M+1)
194	cloro	2-hidroxi-4-metilfenilo	4-metilfenilo	398 (M+1)
195	cloro	2-hidroxi-4-metilfenilo	Piridin-3-ilo	385.1 (M+1)
196	cloro	3,4-dimetilfenilo	fenilo	382 (M+1)
197	cloro	3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo	fenilo	382 (M+1)
198	H	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	fenilo	366 (M-1)
199	H	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	4-metilfenilo	394 (M-1)
200	H	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	4-fluorofenilo	398 (M-1)
201	cloro	2-metoxi-3,4-dimetilfenilo	fenilo	410 (M-1)
202	cloro	2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo	fenilo	398 (M+1)
203	cloro	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	390 (M+1)
204	H	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	4-fluorofenilo	386 (M+1)
205	H	3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenilo	4-fluorofenilo	434 (M+1)
206	cloro	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	4-fluorofenilo	420 (M+1)
207	cloro	2-hidroxi-4,5-dimetilfenilo	fenilo	398 (M+1)
208	cloro	3,4-difluoro-2-hidroxifenilo	fenilo	406 (M+1)
209	cloro	4-etil-2-hidroxifenilo	fenilo	398 (M+1)
210	cloro	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	fenilo	402 (M+1)
211	fluoro	3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenilo	4-fluorofenilo	402 (M-1)
212	cloro	4-fluoro-2-hidroxifenilo	4-metoxifenilo	418 (M+1)
213	cloro	4-fluoro-2-hidroxifenilo	4-fluorofenilo	406 (M+1)
214	cloro	4-fluoro-2-hidroxifenilo	4-metilfenilo	402 (M+1)

Ensayos biológicos

- Actividad enzimática

La siguiente prueba biológica permite la determinación de la eficacia de tales compuestos de fórmula (I) en la

5

La enzima AMPK humana recombinante se expresó en E. Coli y se reactivó in vitro por LKB1 antes de la determinación de la actividad de la enzima.

5 Las actividades de la enzima AMPK se analizaron mediante el uso de la tecnología A Delfia. Las actividades de la enzima AMPK se llevaron a cabo en placas de microtitulación (regulador Hepes 50 mM, pH 7.4 con ATP 125 µM, respectivamente) en presencia de un sustrato de péptido sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARA") y activadores en diluciones seriales. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de AMPK (50-100 ng). Después de mezclar, las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad enzimática se ensayó mediante el uso de un anticuerpo anti-fosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporado en el AMARAA.

Nº. Número de la molécula

10 Actividad: relación entre el % de control (actividad basal) de compuesto de fórmula (I) en 30 µM y el % de control (actividad basal) de AMP (sustrato natural) a 30 µM.

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

Tabla II:

no.	actividad	no.	actividad	no.	actividad	no.	actividad
3	102	20	99	32	147	42	110
9	410	22	121	33	201	44	98
10	96	23	202	34	625	45	114
13	126	25	119	35	126	47	117
14	116	26	128	36	121	48	109
15	181	27	114	38	119	49	131
16	107	28	109	40	109	50	103
19	96	29	103	41	92	52	176
55	146	63	115	73	94	81	223
56	107	64	109	74	112	83	403
58	103	66	144	75	135	84	158
60	100	68	98	77	257	85	406
61	146	71	131	78	160	87	287
62	101	72	150	79	593	100	103
104	236	111	136	121	143	129	102
105	206	113	95	124	195	130	117
106	115	114	115	125	101	131	331
108	305	115	118	126	98	132	108
109	200	116	120	127	122	134	93
110	121	119	101	128	181	135	113
136	488	142	126	149	120	155	95
137	129	143	99	150	130	156	95
138	114	144	116	151	134	157	147
139	114	145	90	152	99	158	110
140	123	146	103	153	111	159	164

no.	actividad	no.	actividad	no.	actividad	no.	actividad
141	403	148	121	154	131	161	113
						162	107
164	354	176	245	189	175	204	189
165	238	177	234	190	256	205	148
166	225	178	138	191	187	206	184
167	592	179	284	192	193	207	213
168	174	181	559	193	139	208	131
169	196	182	165	194	183	209	297
170	423	183	146	195	156	210	181
171	147	184	167	196	165	211	149
172	153	185	284	198	363	212	183
173	160	186	192	201	122	213	349
174	245	187	124	202	305	214	207
175	252	188	183	203	251		

Absorción de glucosa en el músculo

El músculo esquelético es el sitio principal de la disposición de la glucosa estimulada por la insulina y la resistencia a la insulina en este tejido objetivo durante mucho tiempo ha sido visto como un factor de contribución en la patogénesis de la diabetes tipo 2 (T2D). Por lo tanto, las rutas alternativas que estimulan la absorción de glucosa del músculo esquelético independientemente de la señalización de insulina podría mejorar potencialmente el control glucémico en pacientes con T2D. Aunque el ejercicio estimula la absorción de glucosa en el músculo esquelético independientemente de la ruta de la insulina, los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo en gran parte elusivos. El hallazgo de que el transporte de glucosa se puede incrementar en el músculo esquelético aislado en respuesta a la contracción in vitro sugiere que las rutas de señalización provocadas por la deficiencia de energía celular interna son parcialmente responsables de la absorción de glucosa inducida por la contracción. La AMPK es considerada como un candidato atractivo para la absorción de glucosa del músculo esquelético inducida por contracción, ya que se activa en paralelo con la elevación en AMP y una reducción de las reservas de energía de fosfato de creatina (Hubter C.A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266; 1997)). Adicionalmente, la activación inducida por AICAR de AMPK incrementa la absorción de glucosa (Merrill G.F. and al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273:E1107-E1112 ; 1997).

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

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

Las células H-2Kb derivadas de ratón transgénico tsA58 de H-2Kb heterocigoto se cultivaron en 24 pozos en placas recubiertas con matrigel y se cultivaron a 33°C durante 4 días bajo condiciones permisivas, como se describió previamente por Fryer et al. (Diabetes 49 (12): 1978, 2000).

Para la diferenciación en el músculo, las células se cambiaron a condiciones de cultivo no permisivas (37°C en ausencia de interferón-γ). Después de 3 días, las células se incubaron durante 4 horas en medio de cultivo de glucosa DMEM 1 g/l que contiene diferentes concentraciones de las moléculas probadas. Entonces, se midió la absorción de glucosa mediante la incubación de las células durante 10 minutos con glucosa 2-desoxi-D- [1,2 ³H] radiomarcada. La absorción de glucosa se terminó lavando rápidamente las placas 2 veces con NaCl al 0.9% enfriado con hielo. Las células fueron entonces solubilizadas en NaOH 0.1 N durante 30 min. La radiactividad se determinó por conteo de centelleo líquido.

Nº Número de la molécula

Actividad (tabla III): Concentración de compuesto (I) para una absorción de glucosa igual o superior a la absorción de glucosa inducida por insulina (170nM)

++ o ** concentración de compuesto (I) ≤10 microMolar

+ o * concentración de compuesto (I) >10 micro Molar

5

Tabla (III)

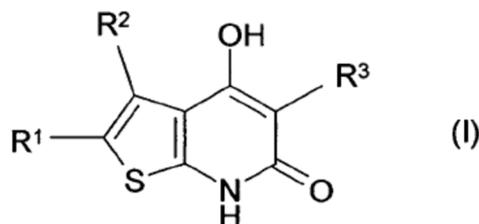
N°	actividad								
9	*	27	*	102	**	126	*	143	*
10	*	33	*	103	*	127	*	148	**
13	*	34	*	104	*	128	*	149	**
14	*	35	**	108	*	129	**	156	**
15	*	36	*	109	**	131	*	157	**
19	*	47	*	111	*	136	**	161	**
20	*	63	*	115	**	137	*	162	**
22	**	83	*	119	*	138	**		
23	*	100	**	121	*	139	**		
26	*	101	*	125	**	140	**		
164	+	176	++	189	+	204	+		
165	+	177	++	190	+	205	+		
166	+	178	++	191	+	206	+		
167	++	179	++	192	++	207	+		
168	++	181	++	193	+	208	+		
169	++	182	+	194	++	209	++		
170	++	183	+	195	+	210	++		
171	+	184	++	196	++	211	+		
172	+	185	++	198	+	212	+		
173	++	186	++	201	+	213	+		
174	+	187	+	202	++				
175	+	188	+						

Los compuestos de la invención son capaces de incrementar la absorción de glucosa en una línea celular muscular, llamada H-2Kb independientemente de la insulina.

10 Estos datos resultantes de una prueba enzimática seguida por una prueba celular muestra que derivados de tienopiridona tal como se definen en la fórmula (I) son activadores de AMPK directos y estos compuestos son capaces de incrementar la absorción de glucosa preferiblemente en las células musculares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula (I)



en la que:

5 R¹ denota Hal,

R², R³ cada uno, independientemente uno de otro, denotan Ar o Het,

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

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

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

15 Hal denota F, Cl, Br o I,

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

20 R² denota fenilo, naftilo cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o SO₂A o

denota Het,

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

3. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3 en el que

25 R³ denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH o

denota Het,

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

30 4. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3 en el que

Het denotes piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo,

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

5. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4 en el que

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

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

6. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5 en el que

R¹ denota Hal,

10 R² denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o SO₂A o denota Het,

R³ denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH o

denota Het,

15 Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

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

Hal denota F, Cl, Br o I,

20 y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

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

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

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

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

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

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

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

ácido 4-(2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,

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

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

N-metil-4-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

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

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

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

- 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-(aminohidroxiiminometil)fenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,
 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 clorhidrato de 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-aminoiminometilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 N-metil-3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,
 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 10 2-cloro-4-hidroxi-3-(naft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-n-butilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-tert-butilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-etoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-hidroximetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,
 25 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-benciloxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2-clorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 30 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- 2-cloro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2-benciloxi-4-fluorofenil)-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 5 2-cloro-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2-benciloxi-5-fluorofenil)-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 10 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 15 2-cloro-3-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,
 2-cloro-3-(furan-2-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 20 2-bromo-3,5-difenil-4-hidroxi- 6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-3,5-difenil-4-hidroxi- 6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-(2-metilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-5-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 25 2-cloro-4-hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-5-(tiofen-2-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-fenil-5-(tiofen-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metiloxazol-5-il)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 30 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

ES 2 584 278 T3

- 2-cloro-4-hidroxi-5-(4-metilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-5-(3-metilfenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 5 2-cloro-3-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(naft-1-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(4-etilfenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-(4-propilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 10 2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-5-cloronaft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(1-hidroxinaft-2-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxinaft-2-il)-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 15 2-cloro-4-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- ácido 3-[2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-5-yl]-benzoico,
- 2-cloro-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 20 2-cloro-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(3-fluoro-4-metil-2-metoxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 25 2-cloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin- 6-ona,
- 2-cloro-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 2-cloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 30 2-fluoro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin- 6-ona,
- 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

5 8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

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

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

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

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

10 2-cloro-4-hidroxi-3-(4-fluorofenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidroxi-3-(1-hidroxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

N-metil-3-(2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-6-oxo-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

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

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

15 2-cloro-3-(3-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

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

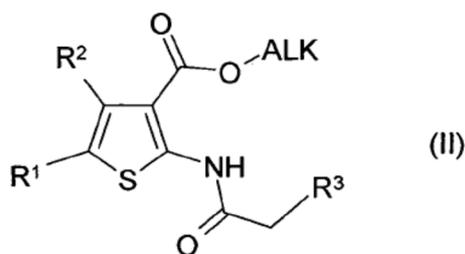
2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

20 2-cloro-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

9. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 y las sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



25

en donde R¹, R², R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y ALK denota C₁-C₆ alquilo

es ciclizado bajo condiciones básicas,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

10. Medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y/o sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

- 5 11. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-8, y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico, diabetes, obesidad, cáncer, inflamación, enfermedades cardiovasculares.