

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 737**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2013** **PCT/EP2013/063741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014** **WO14001554**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2013** **E 13732533 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2867240**

54 Título: **Derivados de la tienopiridona útiles como activadores de la AMPK**

30 Prioridad:

29.06.2012 EP 12305775

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

01.03.2017

73 Titular/es:

POXEL (100.0%)
Immeuble le Sunway, 259/261 avenue Jean
Jaures
69007 Lyon, FR

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 737 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 la tienopiridona útiles como activadores de la AMPK

La invención está relacionada con compuestos que son activadores directos de la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y su uso en el tratamiento de trastornos regulados por la activación de la AMPK. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías.

Antecedentes e introducción de la invención.

La AMPK está bien establecida como un sensor y regulador de la homeostasis de la energía celular. La activación alostérica de esta quinasa debido al incremento de los niveles de AMP ocurre en estados de disminución de la energía celular. La fosforilación resultante de serinas/treoninas de las enzimas diana conduce a una adaptación del metabolismo celular a un estado de baja energía. El efecto neto de los cambios inducidos por la activación de la AMPK es la inhibición de los procesos consumidores de ATP y la activación de rutas generadoras de ATP, y por tanto la regeneración de los almacenes de ATP. Ejemplos de sustratos de la AMPK incluyen la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la reductasa de HMG-CoA. La fosforilación y por tanto la inhibición de la ACC conduce simultáneamente a una disminución de la síntesis de ácidos grasos (consumidora de ATP) y a un incremento de la oxidación de ácidos grasos (generador de ATP). La fosforilación y la inhibición resultante de la HMG-CoA reductasa conduce a una disminución de la síntesis de colesterol. Otros sustratos de la AMPK incluyen la lipasa sensible a hormonas, la glicerol-3-fosfato aciltransferasa, la malonil-CoA descarboxilasa.

La AMPK también está involucrada en la regulación del metabolismo hepático. La producción elevada de glucosa por el hígado es una causa principal de la hiperglucemia en ayunas en diabetes de tipo 2 (T2D). La gluconeogénesis en el hígado está regulada por múltiples enzimas como la fosfoenolpiruvato carboxikinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa). La activación de la AMPK suprime la transcripción de estos genes en células del hepatoma.

La activación de la AMPK también regula positivamente la gluconeogénesis actuando sobre la expresión de algunos otros genes. Estos efectos pueden ser debidos a su habilidad para regular negativamente factores de transcripción clave tales como SREBP-1c, ChREBP, o HNF-4alpha o para fosforilar directamente coactivadores transcripcionales tales como p300 o TORC2.

La AMPK está considerada como una candidata atractiva para absorción de glucosa del músculo esquelético inducida por contracción porque se activa en paralelo con un aumento de los almacenes de AMP y una reducción de los de energía en forma de fosfocreatina. Además, la activación de la AMPK inducida por AICAR incrementa la absorción de glucosa concomitantemente con la fusión del transportador de glucosa 4 (GLUT4) con la membrana plasmática. La sobreexpresión de una subunidad de la quinasa-dead alpha2 en músculo esquelético suprime AICAR, pero disminuye parcialmente la absorción de glucosa inducida por contracción. Estos hallazgos sugieren que hay rutas adicionales que median la absorción de glucosa inducida por contracción.

A pesar de los estudios exhaustivos en los estímulos aguas arriba que activan la AMPK, las investigaciones sobre el sustrato o sustratos aguas abajo de la absorción de glucosa mediada por AMPK son escasas. Hay artículos más recientes que revelan que el sustrato de Akt de 160 KDa (AS160) es un sustrato importante aguas abajo de Akt que está envuelto en la absorción de glucosa estimulada por insulina. Además de la insulina, la contracción y la activación de la AMPK por AICAR están asociadas con un incremento de la fosforilación de AS160 en músculo esquelético de roedor. La fosforilación de AS160 disminuye o se suprime en respuesta al tratamiento con AICAR en músculo esquelético de ratones muertos en los que se ha inactivado la expresión de las subunidades a2-quinasa y g3, y el dominio catalítico de la subunidad a2 de AMPK. Esto corrobora el hallazgo de una disminución de la absorción de glucosa estimulada por AICAR en el músculo esquelético de dichos ratones. Por lo tanto, AS160 parece ser una diana de AMPK aguas abajo al mediar la absorción de glucosa en el músculo esquelético.

En conjunto, todos estos efectos metabólicos evidencian que la AMPK suprime la gluconeogénesis hepática y la producción de lípidos, mientras disminuye la deposición hepática de lípidos a través de un incremento de la oxidación de lípidos, mejorando por tanto los perfiles de glucosa y de lípidos en T2D.

Más recientemente, ha demostrado la implicación de la AMPK en la regulación del metabolismo energético no solo a nivel celular sino también en todo el cuerpo. Se ha demostrado que la hormona derivada de adipocitos leptina conduce a la estimulación de la AMPK y por tanto a un incremento en la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético. Se ha demostrado que la adiponectina, otra hormona derivada de adipocitos que conduce a una mejora del metabolismo de carbohidratos y lípidos, estimula la AMPK en el hígado y músculos esqueléticos. La activación de la AMPK en esas circunstancias parece independiente del incremento de los niveles celulares de AMP, debiéndose más bien a la fosforilación por parte de una o más kinasas situadas aguas arriba que todavía están por identificar.

Según el conocimiento de las consecuencias de la activación de la AMPK anteriormente mencionadas, se esperarían profundos beneficios de la activación *in vivo* de la AMPK. En el hígado, se esperaría que una reducción de la expresión de las enzimas gluconeogénicas redujera la producción de glucosa hepática y mejorara la homeostasis general de la glucosa; se esperaría que tanto la inhibición directa y/o la reducción de la expresión de enzimas clave en el metabolismo lipídico incrementaran la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con el resultado de una mejora de la homeostasis de la glucosa y, debido a una reducción de la acumulación de triglicéridos dentro de los miocitos, una mejora de la acción de la insulina. Finalmente, el incremento en el gasto de energía debería conducir a una disminución del peso corporal. Se esperaría que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico redujera significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Muchos estudios en roedores apoyan esta hipótesis. Hasta hace poco, la mayoría de los estudios *in vivo* confiaban en el activador de la AMPK AICAR, un precursor de ZMP permeable para la célula. El ZMP, un análogo estructural del AMP, actúa como un análogo intracelular de AMP y, cuando se ha acumulado a niveles suficientemente altos, es capaz de estimular la actividad AMPK. Sin embargo, el ZMP también actúa como un análogo de AMP en la regulación de otras enzimas, y por tanto no es un activador específico de AMP. Muchos estudios *in vivo* han demostrado los efectos beneficiosos de las administraciones tanto crónicas como agudas de AICAR en roedores modelo de obesidad y de diabetes tipo 2. Por ejemplo, la administración durante 7 semanas de AICAR en la rata obesa Zucker (fa/fa) conduce a una reducción de los triglicéridos y de ácidos grasos libres en el plasma, un incremento en el colesterol HDL, y una normalización del metabolismo de glucosa según se evaluó mediante una prueba 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 ratones tanto ob/ob como db/db, la administración durante 8 días de AICAR reduce la glucosa en sangre un 35% (Halseth A. E. *et al.* "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 294, 798 (2002)). Se ha encontrado que, además del AICAR, el medicamento para la diabetes metformina puede activar la AMPK *in vivo* a altas concentraciones, aunque se tiene que determinar hasta qué punto su acción antidiabética depende de esta activación. Como sucede con la leptina y la adiponectina, el efecto estimulador de la metformina es indirecto a través de la activación de una kinasa situada aguas arriba. Más recientemente, se ha descrito una pequeña molécula activadora de la AMPK. Este activador directo de la AMPK, denominado A-769662, es una tienopiridona e induce una disminución *in vivo* de los niveles de glucosa y triglicéridos en el plasma.

Además de para la intervención farmacológica, se han desarrollado muchos modelos transgénicos de ratón en los últimos años, y los resultados iniciales se están haciendo disponibles actualmente. La expresión de formas de la AMPK dominantes negativas en músculo esquelético en ratones transgénicos ha demostrado que el efecto de AICAR en la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de la AMPK, y por tanto que probablemente no está causado por efectos no específicos del ZMP. Estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir más las consecuencias de la activación de la AMPK. Se espera que la activación farmacológica de la AMPK sea beneficiosa para el síndrome metabólico con mejoras en los metabolismos de glucosa y lipídico y la reducción del peso corporal. Para que un paciente cumpla con los requisitos del síndrome metabólico, tiene que cumplir tres de los cinco criterios siguientes:

- 1) hipertensión arterial (por encima de 17.332/11.332 Pa (130/85 mm de Hg)),
- 2) glucosa en sangre en ayunas por encima de 110 mg/dl,
- 3) obesidad abdominal, circunferencia de la cintura por encima de 1 m (40") (hombres) o 89 cm (35") (mujeres),
- y cambios en los lípidos sanguíneos definidos por
- 4) un aumento de triglicéridos por encima de 150 mg/dl o
- 5) una disminución de colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres).

Por lo tanto, los efectos combinados que se pueden conseguir en un paciente que cumpla con los requisitos del síndrome metabólico a través de la activación de la AMPK aumentarían el interés de este objetivo.

Se ha mostrado que la estimulación de la AMPK estimula la expresión de la proteína desacopladora 3 (UCP3) del músculo esquelético y podría ser por tanto una manera de prevenir el daño de las especies reactivas de oxígeno. Se ha mostrado que la NO sintasa (eNOS) del endotelio se activa a través de la fosforilación mediada por la AMPK, por lo tanto la activación de la AMPK se puede utilizar para mejorar los sistemas circulatorios locales.

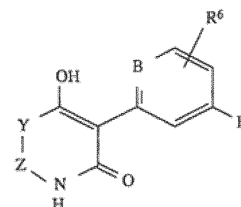
La AMPK juega un papel en la regulación de la ruta de la mTOR. La mTOR es una serina/treonina kinasa y es un regulador clave de la síntesis de proteínas. Para inhibir el crecimiento celular y proteger las células frente a la apoptosis inducida por la inanición de glucosa, la AMPK fosforila TSC2 en Thr-1.227 y Ser-1.345, incrementando la actividad de los complejos TSC1 y TSC2 para inhibir mTOR. Además, la AMPK inhibe la acción de la mTOR mediante la fosforilación en Thr-2.446. Por tanto, la AMPK inhibe directa o indirectamente la actividad de la mTOR para limitar la síntesis de proteínas. La AMPK podría ser también una diana terapéutica para muchos tipos de cáncer que tienen activada constitutivamente la ruta de señalización PI3K-Akt. El tratamiento de varias líneas celulares

cancerosas con AICAR atenuó la proliferación celular en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Dos artículos vinculan el tratamiento con metformina con un menor riesgo de cáncer en pacientes diabéticos.

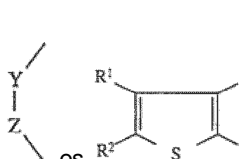
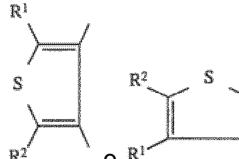
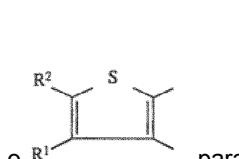
Se ha mostrado que la activación de la AMPK por AICAR reduce la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, dando como resultado una supresión de la proliferación de células de cáncer de próstata. Muchas células cancerígenas muestran un marcado incremento en la tasa de síntesis de ácidos grasos *de novo* correlacionada con altos niveles de FAS. La inhibición de FAS suprime la proliferación de células cancerígenas e induce la muerte celular. Por tanto, la activación de la AMPK y la inhibición de la actividad FAS son unas claras dianas para la terapia farmacológica del cáncer.

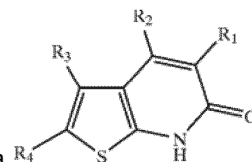
En algunas publicaciones se ha descrito que AICAR, como un activador de la AMPK, ejerce efectos antiinflamatorios. Se ha observado que AICAR atenúa la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios, AICAR atenúa en ratas modelo e *in vitro* la progresión EAE limitando la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BBB), y recientemente se ha sugerido que los agentes de activación de la AMPK actúan como agentes antiinflamatorios y que pueden tener un potencial terapéutico para la enfermedad de Krabbe (un trastorno neurológico heredado).

Técnica anterior

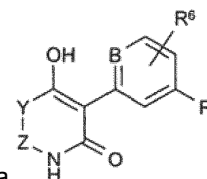


La patente US 5.602.144 describe derivados de la tienopiridona con la fórmula , en donde B

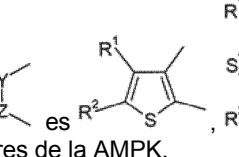
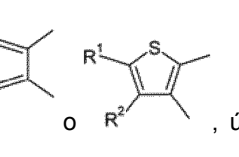
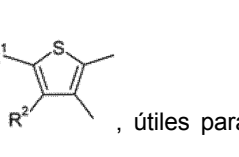
es CH o N, y es , , o , para el tratamiento de la isquemia cerebral o la esquizofrenia.

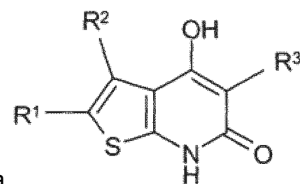


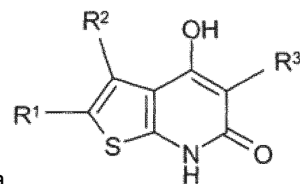
La patente US 7.119.205 describe derivados de la tienopiridona con la fórmula , en donde R₁ no es ni un grupo arilo ni heteroarilo, útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad como activadores de la AMPK.

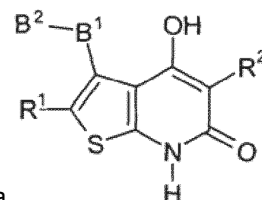


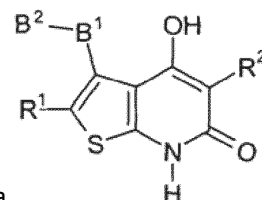
La patente WO2007/019.914 describe derivados de la tienopiridona con la fórmula , en donde B

es CH o N, y es , , o , útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad como activadores de la AMPK.



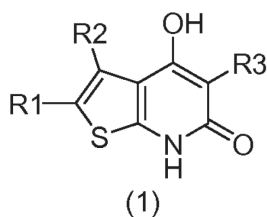
La patente WO2009/124.636 describe derivados de la tienopiridona con la fórmula , en donde R^2 es un grupo arilo o heteroarilo, útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad como activadores de la AMPK.



La patente WO2009/135.580 describe derivados de la tienopiridona con la fórmula , en donde B^1 y B^2 son grupos arilo o heteroarilo, útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad como activadores de la AMPK.

Descripción de la invención

La presente invención describe compuestos con la fórmula (1):



caracterizados porque:

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R_2 representa un grupo indanilo o tetralinilo, sustituido o no por uno o más (p. ej. 2, 3, 4, 5, 6 ó 7) grupos seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, grupos alcoxi, amino, grupos mono- o di-alquilamino, grupos carboxi, grupos alquiloxycarbonilo, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo, carboxamida, ciano, grupos alquilsulfonilo y trifluorometilo.

R_3 representa un grupo indanilo o tetralinilo, sustituido o no sustituido con uno o más (p. ej. 2, 3, 4 o 5) átomos o grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos alcoxi, hidroxilo, grupos aralquilo, grupos amino, mono- o dialquilamino, grupos carboxilo, grupos alquiloxycarbonilo, grupos mono- o dialquilaminocarbonilo, y grupos carboxiamida, ciano, alquilsulfonilo y trifluorometilo, en donde los grupos son los que se definen en la reivindicación 1.

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

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

Los compuestos de la fórmula (1) son útiles para el tratamiento de enfermedades para las que la activación de la AMPK tiene un efecto positivo en la salud del sujeto. Entre las enfermedades adecuadas para el tratamiento con compuestos de la fórmula (1) se podrían citar la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías.

De acuerdo con la presente invención, y tal y como se utilizan en la presente memoria, se definen los siguientes términos con los siguientes significados excepto cuando se indique explícitamente otra cosa.

El término "grupo alquilo" hace referencia a una cadena saturada lineal o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo. Preferiblemente, los grupos alquilo

son cadenas saturadas lineales o ramificadas de 1 a 3 átomos de carbono, como los grupos metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El término "grupo arilo" hace referencia a un grupo aromático C₆-C₁₈, como el grupo fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente por uno o más átomos o grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquilo, grupos amino (NH₂), grupos mono- o dialquilamino, carboxilo (COOH), grupos alquilo, grupos alquilo, grupos mono o dialquilaminocarbonilo, grupos carboxiamida (CONH₂), ciano (CN), alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF₃). Más específicamente, se puede sustituir o no el grupo arilo por átomos de flúor, cloro, bromo, grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxiamida, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, ciano, metilsulfonilo, o trifluorometilo.

El término grupo "alquilo" (o "alcoxi") hace referencia a un grupo alquilo tal y como se ha definido anteriormente enlazado con el resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Se pueden citar más específicamente los grupos metoxi y etoxi de entre los grupos alquilo.

El término "grupo alquilamino" hace referencia a un grupo alquilo tal y como se ha definido anteriormente enlazado con el resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno. Se pueden citar los grupos dimetilamino y dietilamino de entre los grupos alquilamino.

El término "grupo alquilo" hace referencia a un grupo alquilo tal y como se ha definido anteriormente enlazado con el resto de la molécula a través de un grupo carbonilo.

El término "grupo alquilaminocarbonilo" hace referencia a un grupo alquilamino tal y como se ha definido anteriormente enlazado con el resto de la molécula a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilsulfonilo" hace referencia a un alquilo tal y como se ha definido anteriormente enlazado con el resto de la molécula a través de un grupo SO₂. Se pueden citar los grupos metilsulfonilo y etilsulfonilo de entre los grupos alquilsulfonilo.

El término "átomo de halógeno" hace referencia a un átomo seleccionado de entre los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "grupo heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático C₅-C₁₈ que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se pueden citar la piridina, la pirimidina, el tiofeno, el furano, el isoxazol, el pirazol, el imidazol de entre los grupos heteroarilo. Dichos grupos pueden estar sustituidos con átomos o grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo (OH), grupos alquilo, grupos amino (NH₂), mono- o dialquilamino, carboxi (COOH), grupos alquilo, grupos mono o dialquilaminocarbonilo, grupos carboxiamida (CONH₂), ciano (CN), alquilsulfonilo y trifluorometilo (CF₃). Más específicamente, el grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo, grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxiamida, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, ciano, metilsulfonilo, o trifluorometilo.

En la presente invención, los "solvatos" de los compuestos quieren decir aducciones de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Algunos solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

En la presente memoria se describen compuestos con la fórmula (1), en donde R₁ representa un átomo de halógeno, un átomo de cloro en particular.

En la presente memoria se describen compuestos con la fórmula (1), en donde R₂ representa un grupo tetralinilo sustituido o no sustituido con uno o más (p. ej. 2, 3, 4, 5, 6 o 7) grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, grupos alcoxi, grupos amino, mono- o dialquilamino, grupos carboxi, grupos alquilo, grupos mono o dialquilaminocarbonilo, grupos carboxiamida, ciano, alquilsulfonilo y trifluorometilo.

En la presente memoria se describen compuestos con la fórmula (1), en donde R₂ representa un grupo indanilo sustituido o no sustituido con uno o más (p. ej. 2, 3, 4, 5 o 6) grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, grupos alcoxi, grupos amino, mono- o dialquilamino, grupos carboxi, grupos alquilo, grupos mono o dialquilaminocarbonilo, grupos carboxiamida, ciano, alquilsulfonilo y trifluorometilo.

Algunos compuestos con la fórmula (1) son tales que R₂ representa un grupo indanilo o tetralinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, más específicamente R₂ represente un grupo indanilo o tetralinilo sin sustituir o sustituido con un grupo hidroxilo.

5

10

El compuesto con la fórmula (1) puede ser tal que R3 represente un grupo arilo o heteroarilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, preferiblemente 1 sustituyente.

15

Los compuestos específicos con la fórmula (1) de acuerdo con esta invención pueden estar en forma de una sal, preferiblemente una sal de sodio o potasio. En particular, los compuestos específicos con la fórmula (1) de acuerdo con esta invención pueden estar en forma de sal de mono-, di-, tri- sodio o potasio.

20

La presente invención está dirigida no sólo a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a sus estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales o a las mezclas de éstos en cualquier proporción.

Los compuestos específicos con la fórmula (1) de acuerdo con esta invención son los siguientes:

25

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-idroxi-3-indan-5-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(3-metoxifenil)-7H-tieno[2.3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2.3-b]piridin-6-ona

3-(2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-6-oxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il-benzonitrilo

30

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2.3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-idroxi-3-indan-5-il-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

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

35

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

3-(2-cloro-4-hidroxi-6-oxo-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzonitrilo

2-cloro-4-idroxi-5-(3-piridil)-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-3-(5-oxidotetralin-6-il)-5-fenil-tieno[2.3-b]piridin-4,6-diolato de trisodio

40

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-idroxi-3-(5-idroxitetralin-6-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-3-(5-oxidotetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2.3-b]piridin-4-olato de disodio

2-cloro-4-idroxi-3-(5-idroxitetralin-6-il)-5-(3-metilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-idroxi-3-(5-idroxitetralin-6-il)-5-(4-metilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato sódico

2-cloro-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato potásico

Preparación de los compuestos con la fórmula (1)

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una serie de métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, aquellos que se describen más adelante, o a través de modificaciones en esos métodos mediante la aplicación de técnicas estándar conocidas para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se contempla la práctica de todos los procesos descritos en asociación con la presente invención a cualquier escala, incluyendo a escala de miligramos, gramos, varios gramos, kilogramos, varios kilogramos o industrial comercial.

10 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, y que se pueden aislar en formas activas ópticamente o racémicas. Por tanto, se prevén todas las formas quirales, diastereoisoméricas y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas, excepto cuando se indica específicamente la forma estereoquímica o isomérica. En la técnica es bien conocido
15 cómo preparar dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, se pueden separar mezclas de estereoisómeros mediante técnicas estándar incluyendo, pero no limitadas a, la resolución de formas racémicas, la cromatografía normal, de fase inversa, y quiral, la formación de sal preferencial, la recristalización, y similares, o mediante la síntesis quiral tanto a partir de materiales de partida activos como mediante la síntesis quiral deliberada de los centros objetivo.

20 En las reacciones descritas de aquí en adelante, podría ser necesaria la protección de los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se podrían utilizar grupos de protección convencionales de acuerdo con las prácticas estándar, como ejemplos ver T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en "Protective Groups in Organic Chemistry",
25 Plenum Press, 1973.

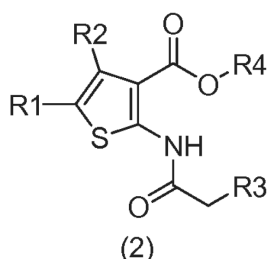
Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay una restricción particular en la naturaleza de la base que se puede utilizar en esta reacción, y se puede utilizar igualmente cualquier base que se utilice convencionalmente en reacciones de este tipo, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido sódico, carbonato potásico, tertibutilato potásico, tertioamilato sódico, trietilamina, hexametildisilácido potásico, híbridos de metales alcalinos, tales como híbrido sódico e híbrido potásico; compuestos de alquilinio, tales como metilinio y butilinio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico y etóxido sódico.

Habitualmente, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Se pueden utilizar varios disolventes, siempre y cuando no tengan un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres, tales como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar a un amplio rango de temperaturas. En general, se encontró conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde 0°C hasta 150°C (más preferiblemente desde temperatura ambiente hasta 100°C). El tiempo requerido para la reacción también podría variar enormemente, dependiendo de muchos factores, notablemente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, normalmente será suficiente con un periodo de desde 3 horas hasta 20 horas.

El compuesto preparado de este modo podría recuperarse de la mezcla de reacción con medios convencionales. Por ejemplo, se podrían recuperar los compuestos destilando el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido por la extracción con un disolvente orgánico no miscible con agua y destilando el disolvente del extracto. Adicionalmente, se puede purificar más el producto, si se desea, mediante varias técnicas conocidas, tales como la recristalización, la reprecipitación o varias técnicas cromatográficas, notablemente la cromatografía en columna o la cromatografía preparativa en capa fina.

50 Los compuestos con la fórmula (1) se pueden obtener a partir de compuestos con la fórmula (2)

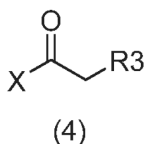
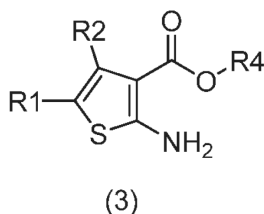


en donde R1, R2 y R3 tienen el significado descrito previamente

en donde R4 es metilo o etilo

y una base tal que, pero no limitada a, hexametildisilazida de potasio o un híbrido de sodio.

- 5 Los compuestos con la fórmula (2) se pueden obtener a partir de la reacción entre los compuestos con la fórmula (3) y los compuestos con la fórmula (4):



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

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

- 10 Cuando X es OH, se necesita un agente de acoplamiento de carbodiimida, tal como pero no limitado a HBTU (ver el siguiente enlace de internet para una descripción en profundidad: <http://chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>).

Los compuestos con la fórmula (3) son preparados fácilmente por un experto en la técnica mediante una reacción Gewald descrita en Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, página 333, 1999.

15

Sales farmacéuticas y otras formas

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también incluye el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de varios ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica.
- 20 Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de la mayoría de los compuestos con la fórmula (1) se preparan mediante métodos convencionales. Si el compuesto con la fórmula (1) contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales apropiadas haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para dar lugar a la sal de adición de base correspondiente. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido potásico, hidróxido sódico e hidróxido lítico; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido bórico e hidróxido cálcico; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido bórico y propóxido sódico; y varias bases orgánicas, tales como peperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Del mismo modo también se incluyen las sales de aluminio de los compuestos con la fórmula (1). En el caso de algunos compuestos con la fórmula (1), se pueden formar las sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, trifluoroacetato, tartato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Del mismo modo, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos con la fórmula (1) incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, diglucanato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir del ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-
- 35
- 40

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

Además, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia a la de amonio; las sales de sodio y potasio de metales alcalinos, y las sales de calcio y magnesio de metales alcalinotérreos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos con la fórmula (1) derivados de bases orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodioamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, tietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y tris(hidroximetil) metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos de nitrógeno básico se pueden cuaternizar utilizando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; sulfatos de di-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, mistrilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos de acuerdo con la invención solubles tanto en agua como en aceite se pueden preparar utilizando dichas sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos con la fórmula (1) se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una forma convencional. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de una forma convencional. Las formas básicas libres se diferencian en un cierto aspecto de sus correspondientes formas salinas respecto a ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; por lo contrario, para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales se corresponden con sus respectivas formas básicas libres.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos con la fórmula (1) se forman con metales y 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'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas ácidas libres se diferencian en un cierto aspecto de sus correspondientes formas salinas respecto a ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; por lo contrario, para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales se corresponden con sus respectivas formas ácidas libres.

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

Respecto a lo expuesto anteriormente, se puede observar que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión quiere significar un ingrediente activo que comprende un compuesto con la fórmula (1) en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo comparado con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo utilizada anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar por primera vez una propiedad farmacocinética deseada al ingrediente activo que no tenía antes y que puede tener incluso una influencia positiva en las farmacodinamias de este ingrediente activo respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo humano.

Los compuestos con la fórmula (1) de acuerdo con la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y por lo tanto pueden darse en varias formas enantioméricas. Pueden por tanto existir en formas racémicas u ópticamente activas.

Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, el uso de los enantiómeros podría ser deseable. En estos casos, se puede separar el producto final o incluso los intermediarios en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos para personas expertas en la técnica o pueden incluso ser utilizados como tal en la síntesis.

- 5 En el caso de las aminas racémicas, se forman diastereoisómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son los 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 protegidos en el extremo N-terminal (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es
- 10 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 quiralmemente derivados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo con la proporción 82:15:3.

- 15 Para la resolución quiral de los racematos, se pueden utilizar los siguientes ácidos y aminas:

Como ejemplos, se pueden utilizar los siguiente ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido R-(-)1,1'-binaftalen-2,2'-diil hidrogenofosfónico, ácido (+)-camfánico, ácido (-)-camfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropinoico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropinoico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o cualquier mezcla de ellos.

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

- 25 La presente invención también está relacionada con los compuestos de la invención para uso en un método de tratamiento de un sujeto, en particular para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías.

- 30 En una realización preferida, los compuestos de la invención son para uso en un método de tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia o la hipercolesterolemia.

- 35 En la presente invención el término "cáncer" incluye cánceres con tumores sólidos o líquidos. En particular, hace referencia a glioblastomas, neuroblastomas, leucemias, cánceres de próstata, cánceres de ovario, cánceres de páncreas, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de colon, linfomas y melanomas.

La invención está relacionada además con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 40 También se describe en la presente memoria un método para tratar enfermedades reguladas por la activación de la AMPK, más específicamente la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías, que consiste en administrar al sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

- 45 También se describe en la presente memoria el uso de compuestos de la invención para la preparación de una composición farmacéutica, en particular para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión
- 50 arterial, las retinopatías o las neuropatías.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar a través de cualquier método convencional. Los compuestos de la invención se pueden convertir en una forma de dosificación adecuada con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semisólido y, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos más.

- 55 El término "soporte farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un portador, adyuvante, o excipiente aceptable para el sujeto desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para la química farmacéutica fabricante desde un

punto de vista físico/químico en relación con la composición, formulación, estabilidad, aceptación por parte del sujeto y biodisponibilidad.

5 El término “portador”, “adyuvante”, o “excipiente” hace referencia a cualquier sustancia, no un agente terapéutico en sí mismo, que se añade a una composición farmacéutica para ser utilizado como portador, adyuvante y/o disolvente para la administración de un agente terapéutico a un sujeto, para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de un artículo discreto a partir de una unidad de dosificación de la composición. Las composiciones farmacéuticas de la invención, tanto individualmente como en combinación, pueden comprender uno o más agentes o vehículos elegidos de entre dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc.

10 El término “tratamiento” o “tratar” hace referencia a la terapia, prevención y profilaxis de un trastorno que puede ser regulado potencialmente por la activación de la AMPK, en particular la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías.

15 El tratamiento supone la administración de un compuesto o una composición farmacéutica a un sujeto que tenga un trastorno declarado que curar, retrasar o enlentecer su progreso, mejorando por tanto la condición de los pacientes. El tratamiento se puede administrar también a pacientes sanos que estén en riesgo de desarrollar un trastorno, en particular la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías.

20 En el contexto de la invención, el término “sujeto” significa un mamífero y más particularmente un ser humano. Los sujetos a tratar de acuerdo con la invención se pueden seleccionar apropiadamente en base a muchos criterios asociados con la enfermedad tales como tratamientos con medicamentos anteriores, patologías asociadas, genotipo, exposición a factores de riesgo, infecciones víricas, así como cualquier otro biomarcador relevante que pueda ser evaluado por medio de métodos de detección inmunológicos, bioquímicos, enzimáticos, químicos, o basados en ácidos nucleicos. En una realización particular, el sujeto es un paciente con sobrepeso (en particular un paciente prediabético con sobrepeso) o un paciente obeso que sufre dislipidemia aterogénica. De hecho, estos

30 pacientes están en riesgo de desarrollar una enfermedad que puede ser potencialmente regulada por la activación de la AMPK, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión arterial, retinopatías o neuropatías.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en la forma de unidades de dosificación que comprendan una cantidad predeterminada del ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha una unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 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 composiciones farmacéuticas se pueden administrar

40 en la forma de unidades de dosificación que comprendan una cantidad predeterminada de agente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal y como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las composiciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar utilizando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

45 El índice entre los compuestos de la invención y el soporte farmacéuticamente aceptable puede estar comprendido en un rango amplio. En particular, este índice puede estar comprendido entre 5/95 (peso/peso) y 95/5 (peso/peso), preferiblemente entre 10/90 (peso/peso) y 90/10 (peso/peso), en particular entre 10/90 (peso/peso) y 50/50 (peso/peso).

50 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Se pueden preparar dichas composiciones utilizando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica como, por ejemplo, combinar el ingrediente activo con el (los) excipiente(s) o adyuvante(s).

55 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; en polvo o granulado; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o espumas alimenticias; o emulsiones, tales como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de una comprimido o pastilla, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte, oral, no tóxico y aceptable farmacéuticamente, 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 forma similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También se pueden presentar un saborizante, un perseverante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo tal y como se ha descrito anteriormente y rellenando con él carcasas de gelatina. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol en forma sólida, se pueden añadir a la mezcla de polvo antes de la operación de relleno. Del mismo modo se pueden añadir desintegradores o solubilizantes, tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento una vez la cápsula haya sido tomada.

Adicionalmente, si se desea o es necesario, se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegradores adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos a partir de maíz, goma sintética y natural, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los desintegradores incluyen, sin estar restringidos a, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Las pastillas se formulan mediante, por ejemplo, la preparación de una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrador, y comprimiendo la mezcla completa para dar lugar a pastillas. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de una forma adecuada con un diluyente o una base, tal y como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, 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 de polvo se puede granular humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales de polímero, y comprimiéndola a través de un colador. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede hacer pasar a través de una máquina de hacer pastillas, que proporciona conglomerados con forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar añadiendo ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para prevenir que se pegue a los moldes para fabricar pastillas. La mezcla lubricada se comprime para dar lugar a pastillas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de circulación libre y comprimir entonces directamente para dar lugar a pastillas sin llevar a cabo las etapas de granulación y prensado en seco. Puede presentarse una capa de protección transparente u opaca que consista en una capa de goma laca sellante, una capa de azúcar o material de polímero y una capa brillante de cera. Se pueden añadir colorantes a estas cubiertas para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación para que cierta cantidad comprenda una cantidad especificada anteriormente de los compuestos. Los siropes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Del mismo modo se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearil etoxilados y éteres de sorbitol polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para la administración oral se pueden encapsular en microcápsulas si se desea. La formulación también se puede preparar de manera que su liberación se extienda o retrase, tal como, por ejemplo, recubriendo o incrustando el material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de transporte liposomal, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes o vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden administrar utilizando anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los que se acoplan los compuestos moleculares. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como transportadores de medicamentos dirigidos.

Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituida por radicales palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido polilacético, poli-epsilon-caprolactona, ácido

polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles entrecruzados o anfibáticos.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar como apósitos independientes para el contacto extendido y cercano con la epidermis del recipiente. Por tanto, por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar desde el apósito por iontoforesis, tal y como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

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

10 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones se aplican preferiblemente como pomadas o cremas tópicas. En el caso de una formulación para dar lugar a una pomada, se puede emplear el ingrediente activo con una base tanto de parafina como miscible con agua. Alternativamente, se puede formular el ingrediente activo para dar lugar a una crema con una base de aceite en agua o una base de agua en aceite.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oculares, en las que se disuelve o suspende el ingrediente activo en un transportador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

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

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que la sustancia transportadora es un sólido comprenden un polvo áspero que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango 20-500 micras, que se administra de una manera en la que se aspira por la nariz, p. ej. mediante una rápida inhalación a través de los pasajes nasales desde un contenedor que contenga el polvo que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia transportadora incluyen soluciones del ingrediente activo en agua o aceite.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones finamente particuladas, que se pueden generar mediante varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones tamponadoras, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del recipiente a ser tratado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenar en estado deshidrocongelado (liofilizado), de forma que solo es necesaria la adición del líquido transportador estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso.

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

40 No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica respecto al tipo particular de formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de un número de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del ser humano o animal, la condición precisa de la enfermedad que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y está determinada finalmente por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención se encuentra generalmente en el rango desde 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (mamífero) por día y particularmente típicamente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pese 70 Kg es normalmente de entre 70 y 700 mg, en donde se puede administrar esta cantidad como una dosis individual diaria o normalmente en una serie de dosis parciales diarias (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis), de forma que la dosis total diaria sea la misma. Se puede determinar una cantidad efectiva de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del compuesto de acuerdo con la invención como la fracción de la cantidad efectiva del mismo *per se*. Se puede asumir que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

50

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin, sin embargo, limitarla. Los materiales de partida utilizados son productos conocidos o productos preparados de acuerdo con protocolos conocidos. Los porcentajes se expresan en base al peso, excepto cuando se menciona lo contrario.

Ejemplos

5 Se caracterizaron los compuestos especialmente a través de las siguientes técnicas analíticas:

- Se adquirieron espectros NMR utilizando un espectrómetro NMR Bruker Avance DPX 300 MHz;
- se determinaron las masas (MS) mediante HPLC acoplado a un detector de masa Agilent Series 1100.

Ejemplo 1

10 2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

Etapa 1: se disolvió 1-(indan-5-il)etanona (10g, 62,4 mmol) en tolueno (200 ml) seguido de ácido acético (3,57 ml, 62,4 mmol), acetato de amonio (12,03 g, 156 mmol) y 2-cianoacetato de etilo (160 ml, 1.503 mmol). La mezcla de reacción se hirvió durante 10 h. Tras el enfriamiento, se añadió agua y se realizó una extracción con acetato de etilo (3x200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con una solución saturada de sal, y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo sobre sílice (heptano/acetato de etilo 60/40) ofreciendo 13 g (44%) de un aceite.

LC/MS: 54% de pureza, M-1 = 254

Etapa 2: se disolvió el compuesto de la etapa 1 (10,4 g, 22 mmol) en etanol (100 ml). Se añadió morfolino (2,3 ml, 26,4 mmol) y azufre (1,7 g, 6,6 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 20 h. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos con agua. Se extrajo la capa acuosa con éter, se lavó con una solución saturada de sal y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente ofreció 4,3 g (68%) de un aceite marrón.

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0,95 (t, 3H); 2,03 (m, 2H); 2,86 (m, 4H); 2,97 (q, 2H); 6,12 (s, 1H); 6,99 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H); 7,36 (bs, 2H)

Etapa 3: se disolvió el compuesto de la etapa 2 (8,98 g, 31,2 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml). Se añadió lentamente N-clorosuccinimida (4,17 g, 31,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 hora. Se añadió agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo sobre sílice (heptano/AcOEt 95/5) ofreciendo 5,9 g (47%) de producto esperado.

LC/MS: 80% de pureza, M+1 = 322

Etapa 4: al compuesto de la etapa 3 (1,6 g, 4,3 mmol) se añadió cloruro de 4-metoxifenilacetilo (0,66 ml, 4,3 mmol) y carbonato potásico (893 mg, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó 18 h a 20°C. Se añadió agua y se realizó una extracción con éter (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo con sílice (heptano/éter 80/20) ofreciendo 886 mg (43,9%) del producto esperado.

LC/MS: 98,1% de pureza, M-1 = 468,0

Etapa 5: se añadió el producto de la etapa 4 (884 mg, 1,9 mmol) a bis(trimetilsilil)amida potásica (1,50 g, 7,5 mmol en THF (20 ml)) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 10°C. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de HCl 1N / hielo, y se extrajo con etilacetato (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, el sólido crudo se vertió en una mezcla de heptano/éter. Tras la filtración, se obtuvieron 77 mg (6%) del compuesto esperado.

LC: RT 5,49 min, 93,1% de pureza.

MS: M-1 = 422

NMR ¹H (DMSO-d₆): 2,02 (m, 2H); 2,87 (m, 4H); 3,74 (s, 3H); 6,88 (dd, 2H); 7,09 (dd, 1H); 7,12 (dd, 2H); 7,19-7,24 (m, 3H); 9,28 (bs, 1H)

Ejemplo 2

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

Etapa 1: se disolvió 2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (9,9 g, 73,8 mmol) en anhidro acético (13,92 ml, 148 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3h. Tras el enfriamiento, se eliminó el disolvente a presión reducida ofreciendo 12 g (92%) de un aceite.

NMR ^1H (DMSO- d_6): 2,00 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,70 (dd, 2H); 2,91 (dd, 2H); 6,87 (d, 1H); 7,11-7,19 (m, 2H)

- 5 Etapa 2: se añadieron el compuesto de la etapa 1 (12 g, 68,1 mmol) y cloruro de aluminio (10 g, 74,9 mmol) a 1,2-diclorobenceno (70 ml). Se calentó la mezcla de reacción 18 h a 100°C. Se vertió la mezcla en hielo/agua/HCl 3N y se extrajo con cloroformo (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo con sílice (ciclohexano y después diclorometano) ofreciendo 7,3 g (61%) de aceite incoloro.

- 10 LC/MS: 99% de pureza, $M+1 = 177$

Etapa 3: se añadieron el compuesto de la etapa 2 (7,3 g, 41,4 mmol), yodometano (5,18 ml, 83 mmol), y carbonato de cesio (16,20 g, 49,7 mmol) a acetona (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y se realizó una extracción con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto

- 15 crudo con sílice (diclorometano) ofreciendo 7,3 g (94%) de un aceite incoloro.

NMR ^1H (DMSO- d_6): 2,10 (m, 2H), 2,50 (m, 3H); 2,85 (dd, 2H); 2,95 (dd, 2H); 3,80 (s, 3H); 7,10 (d, 1H); 7,40 (d, 1H)

Etapa 4: se añadieron el compuesto de la etapa 3 (7,3 g, 38,4 mmol) y 2-cianoacetato de etilo (6,14 ml, 57,6 mmol) a ácido acético (60 ml). Se añadió lentamente hexametildisilazano y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante toda la noche. Tras el enfriamiento, se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con etilacetato (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 11,1 g (98%) de aceite marrón.

- 20

LC/MS: 97% de pureza, $M-1 = 270$

Etapa 5: se añadieron el compuesto de la etapa 4 (10,9 g, 38,2 mmol), azufre (3,06 g, 96 mmol), y morfolino (4,01 ml, 45,8 mmol) a etanol (160 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo 7h. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó con sílice (heptano/etilacetato 95/5) ofreciendo 7,4 g (61%) de un aceite marrón.

- 25

LC/MS: 99% de pureza, $M+1 = 318$

Etapa 6: se disolvió el compuesto de la etapa 5 (7,32 g, 22,83 mmol) en cloroformo (70 ml) y se añadió N-clorosuccinimida (3,11 g, 22,83 mmol). Tras 1h a -5°C, se lavó la mezcla de reacción con agua y se secó con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo con sílice (heptano/AcOEt 90/10 a 85:15) ofreciendo 7,22 g (89%) de un sólido naranja.

- 30

LC/MS: 99% de pureza, $M-1 = 350$

Etapa 7: se disolvió el compuesto de la etapa 6 (500 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron carbonato de cesio (917 mg, 2,81 mmol) y fenilacetilcloruro (0,23 ml, 1,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 20h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se realizó una extracción con etilacetato (2x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 629 mg (93%) de un aceite amarillo.

- 35

LC/MS: 98% de pureza, $M-1 = 468$

Etapa 8: se añadió una solución del compuesto de la etapa 7 (629 mg, 1,31 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (1.102 mg, 5,25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción 30 minutos a 20°C. Se añadió una mezcla de agua (15 ml) y ácido acético (5 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con etilacetato (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación de disolvente, se purificó el producto crudo con sílice (heptanos/acetato de etilo 60/40) ofreciendo 323 mg (56%) de un sólido rojo.

- 40

- 45 LC/MS: 95,5% de pureza, $M+1 = 424$

Etapa 9: se disolvió metionina (324 mg, 2,17 mmol) en ácido metanosulfónico y se añadió el compuesto de la etapa 8 (323 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó 20 h a 20°C. Se vertió gota a gota la mezcla de reacción en agua helada. Se realizó una extracción con etilacetato (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de sal y se secaron con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el producto crudo con sílice (heptano/acetato de etilo 50/50) ofreciendo 137 mg de un sólido. Éste se hirvió en agua ofreciendo 53 mg (18%) de un sólido marrón claro.

- 50

LC: RT = 4,73; 99% de pureza

MS: M+1 = 410,2

NMR ¹H (DMSO-d₆): 1,99 (m, 2H); 2,80 (m, 4H); 6,72 (dd, 1H); 6,89 (dd, 1H); 7,18-7,34 (m, 5H); 8,59 (bs, 1H); 9,14 (bs, 1H); 11,54 (bs, 1H)

Se pueden obtener análogamente los siguientes compuestos en la Tabla (1).

Nº	Nombre	MS
3	2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	392 (M-1)
4	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-indan-5-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	410 (M-1)
5	2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(3-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	422 (M-1)
6	3-(2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-6-oxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzonitrilo	417 (M-1)
7	2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	406 (M-1)
8	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	428 (M+1)
9	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	428 (M+1)
10	2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	395 (M+1)
11	2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	428 (M+1)

5

Ejemplo 12

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

10 Etapa 1: se disolvió 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol (50,85 g, 340 mmol) en anhídrido acético (500 ml) y se añadió trietilamina (56,8 ml, 408 mmol) a la mezcla de reacción. Se calentó el conjunto a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El líquido crudo restante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó la capa orgánica varias veces con agua y una solución saturada de sal. La capa orgánica se secó entonces con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar lugar a un aceite oscuro (65,4 g, 91% de rendimiento).

LC: 4,94 min

15 Etapa 2: se disolvió cloruro de aluminio (45,1 g, 338 mmol) en 1,2-diclorobenceno (250 ml) y se añadió el compuesto de la etapa 1 (65,4 g, 308 mmol) en 1,2-diclorobenceno (250 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 17 h. Se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo y se añadió HCl 6N (80 ml) gota a gota. Se filtró la mezcla con celita. La solución orgánica se lavó varias veces con agua, después se secó con sulfato de sodio y se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar lugar a un aceite oscuro.

20 (ciclohexano, después ciclohexano/diclorometano 1/1) para dar lugar a un sólido amarillo (60 g; 91% de rendimiento).

LC/MS: 98% de pureza, M+1 = 191

25 Etapa 3: se disolvió el compuesto de la etapa 2 (13,63 g, 70,2 mmol) en acetona (200 ml) y se añadieron carbonato de cesio (23,11 g, 70,9 mmol) y yodometano (4,41 ml, 70,9 mmol) a la mezcla de reacción. Tras 15h de agitación a temperatura ambiente, se añadió yodometano (0,2 equivalentes) adicional. Dos horas más tarde, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el aceite restante con sílice (ciclohexano/AcOEt 95/5) produciendo un aceite amarillo (12,6 g; 84% de rendimiento).

LC/MS: 96% de pureza, M+1 = 205

30 Etapa 4: se disolvió el compuesto de la etapa 3 (12,56 g, 59,0 mmol) en tolueno (150 ml). Se añadieron 2-cianoacetato de etilo (7,56 ml, 70,8 mmol), acetato de amonio (7,74 g, 100 mmol) y ácido acético (2,70 ml, 47,2 mmol) a la mezcla de reacción. Se calentó el conjunto a reflujo toda la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el aceite crudo restante en acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de sal, se secó después con sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida para dar lugar a un aceite. Éste fue purificado con sílice (heptano/acetato de etilo 95/5) dando lugar a un aceite verde (14,7 g, 76% de rendimiento).

35

LC/MS: 91% de pureza, M+1 = 300

Etapa 5: se mezclaron el compuesto de la etapa 4 (14,69 g, 49,1 mmol), morfolino (5,13 ml, 58,9 mmol), azufre (3,78 g, 14,72 mmol) en etanol (200 ml) y se calentó el conjunto a 80°C durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celita y se eliminó a presión reducida el disolvente, dejando un sólido marrón. Éste se purificó con sílice (heptanos hasta heptanos/acetato de etilo 90/10 hasta heptanos/acetato de etilo 80/20). Se recolectó un sólido amarillo (12,4 g; 74% de rendimiento).

LC/MS: 97% de pureza, M+1 = 332

Etapa 6: se disolvió el compuesto de la etapa 5 (4,4 g, 13,28 mmol) en cloroformo (100 ml) y se añadió N-clorosuccinimida (1,81 g, 13,28 mmol), a 5°C, a la mezcla de reacción. Entonces se agitó la mezcla de reacción 2 horas a 5°C. Después de esto, se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida ofreciendo un aceite morado. Se purificó este aceite con sílice (heptano/acetato de etilo 95/5 hasta 85/15). Se recuperó un aceite naranja (3,5 g, 70% de rendimiento).

LC/MS: 97,5% de pureza, M+1 = 366

Etapa 7: se añadieron el compuesto de la etapa 6 (119 g, 325 mmol) y carbonato de cesio (212 g, 650 mmol) a THF (1600 ml) para dar lugar a una suspensión roja. Se añadió cloruro de fenilacetilo (53,0 ml, 390 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico y una solución saturada de sal. Tras la eliminación del disolvente, el aceite crudo restante se purificó con sílice (diclorometano) ofreciendo un aceite morado (153,1 g; 97% de rendimiento).

LC/MS: 99% de pureza, M+1 = 484

Etapa 8: se suspendió bis(trimetilsilil)amida (6,76 g, 33,9 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se añadió gota a gota una solución del compuesto de la etapa 7 (4,1 g, 8,47 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Tras 30 minutos, se enfrió la mezcla de reacción a -5°C y se añadió ácido acético (15 ml) gota a gota. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El aceite crudo restante se purificó con sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) ofreciendo un sólido marrón (2,05 g; 55% de rendimiento).

LC/MS: 99% de pureza, M+1 = 428

Etapa 9: se disolvió el compuesto de la etapa 8 (2,05 g, 4,63 mmol) en ácido metanosulfónico (30 ml) y se añadió metionina (2,074 g, 13,90 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la agitación durante toda la noche, se vertió la mezcla de reacción en agua/hielo. Se realizó una extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, una solución de bicarbonato sódico y una solución saturada de sal. La solución orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se secó. Se purificó el sólido crudo restante con sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) ofreciendo un sólido blanquecino (1,67 g; 72% de rendimiento).

LC: 5,23 min; 99% de pureza

MS: M+1 = 424

NMR ¹H (DMSO-d₆): 1,77 (m, 4H); 2,63 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 6,63 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,24-7,41 (m, 5H); 8,24 (bs, 1H); 9,27 (bs, 1H); 11,62 (bs, 1H)

Ejemplo 13

2-cloro-4-hidroxi-5-(3-piridil)-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

Etapa 1: se añadieron 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona (20 g, 115 mmol), 2-cianoacetato de etilo (14,66 ml, 138 mmol), morfolino (20,08 ml, 230 mmol), y 14,72 g de azufre a etanol (115 ml) para dar lugar a una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se calentó a reflujo 20 h a 90°C. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite crudo marrón se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1N, dos veces con solución saturada de sal y se secó con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el crudo con sílice (diclorometano/ciclohexano 40/60) ofreciendo 9,6 g (28%) de un aceite amarillo.

LC/MS: 84% de pureza, M+1 = 302

Etapa 2: se disolvió el compuesto de la etapa 1 (9,2 g, 30,5 mmol) en cloroformo (400 ml). Tras el enfriamiento a -5°C, se añadió N-clorosuccinimida (4,08 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se purificó la mezcla de reacción con sílice (heptano/acetato de etilo 80/20) ofreciendo 2,9 g (28%) de un aceite marrón.

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0,75 (t, 3H); 1,75 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 3,80 (q, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,50 (bs, 1H)

- 5 Etapa 3: se disolvieron cloruro de 3-(carboximetil)piridinio (538 mg, 3,10 mmol) y dicloruro de oxalilo (0,788 ml, 9,31 mmol) y una gota de dimetilformamida en diclorometano (3 ml). Tras 2 horas, se eliminó el disolvente y se añadió dimetilformamida (4 ml), seguida de carbonato potásico (1,28 g, 9,3 mmol) y el compuesto de la etapa 2 (1,04 g, 3,10 mmol) en dimetilformamida (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se vertió en agua helada. Se realizó una extracción de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de sal y se secó con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente se recuperó un aceite marrón (1,25 g, 89%).

LC/MS: 96% de pureza, M+1 = 455

- 10 Etapa 4: se disolvió bis(trimetilsilil)amida potásica (2,2 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió una solución del compuesto de la etapa 3 (1,25 g, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml). Tras 30 minutos, se añadió una mezcla de agua/ácido acético (hasta pH 4) y se realizó una extracción de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de sal y se secó con sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvo un sólido marrón (0,62 g; 55%).

LC: 4,15 min, 99% de pureza,

MS: M+1 = 409

- 15 NMR ¹H (DMSO-d₆): 1,76 (m, 4H); 2,74 (m, 4H); 7,06 (m, 3H); 7,34 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,51 (s, 1H)

Ejemplo 14

2-cloro-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato sódico

- 20 Etapa 1: se disolvió 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona (4,0 g, 9,44 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (25 ml/25 ml). Se añadió lentamente una solución de metóxido sódico (30% en metanol) (1,75 ml, 9,44 mmol) seguida de agua (15 ml). Se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida. La solución acuosa restante se liofilizó para dar un sólido gris (4,80 g, 100%, compuesto cristalizado con 4 moléculas de agua).

LC: 5,06 min, 99% de pureza,

- 25 MS: M+1 = 424

NMR ¹H (DMSO-d₆): 1,70 (m, 4H); 2,61 (m, 4H); 6,54 (d, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,04 (dd, 1H); 7,18 (dd, 2H); 7,40 (d, 2H)

Se pueden obtener análogamente los siguientes compuestos en la Tabla (2).

Nº	Nombre	MS
15	3-(2-cloro-4-hidroxi-6-oxo-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzonitrilo	433 (M+1)
16	2-cloro-3-(5-oxidotetralin-6-il)-5-fenil-tieno[2,3-b]piridina-4,6-diolato trisódico	424 (M+1)
17	2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	408 (M+1)
18	2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	442 (M+1)
19	2-cloro-3-(5-oxidotetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato de disodio	424 (M+1)
20	2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-(m-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	438 (M+1)
21	2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-(p-tolil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	438 (M+1)
22	2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona	442 (M+1)
23	2-cloro-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato potásico	424 (M+1)

Ensayos biológicos

- 30 Actividad enzimática

Las siguientes pruebas biológicas permiten la determinación de la eficacia de los compuestos con la fórmula (1) sobre la proteína AMPK.

Se determinaron las actividades de la AMPK utilizando una tecnología Delfia. Las actividades enzimáticas de la AMPK se llevaron a cabo en microplacas en presencia de un péptido sustrato sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARA") y activadores en diluciones en serie. Se iniciaron las reacciones con la adición de la AMPK. Se determinó la actividad enzimática utilizando un anticuerpo antifosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporado en la AMARA.

5

Nº: número de la molécula

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

A < 110%, 110% < B < 130%, C > 130%

10 Los resultados se presentan más adelante en la Tabla (3).

Tabla (3):

Nº	Actividad		Nº	Actividad		Nº	Actividad
1	C		8	C		16	B
2	B		9	C		17	A
3	B		10	A		18	B
4	B		11	B		19	C
5	C		12	C		20	C
6	C		13	C		21	C
7	C		15	B			

Actividad *in vitro*:

15 Las siguientes pruebas biológicas permiten la determinación de la eficacia de los compuestos con la fórmula (1) sobre el control de la glicemia en un modelo farmacológico animal.

Todos los experimentos sobre animales se llevaron a cabo de acuerdo con las normativas europeas sobre el cuidado animal (ETS123).

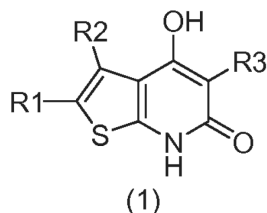
20 Se trataron oralmente ratones Ob/ob del CERJ (53.940 Le Genest Saint Isle, Francia) con compuestos con la fórmula (1) dos veces al día durante 8 días. En ese momento, se recolectó una muestra de sangre y se determinó la concentración de glucosa utilizando un kit diagnóstico ABX.

Los resultados se proporcionan como un porcentaje de la variación de la glucemia comparada con un animal del grupo control.

Número de compuesto	Dosis	% de variación de la glicemia
12	150 mg/kg	-27
19	150 mg/kg	-41
Compuesto 136 de WO2009/124.636	150 mg/kg	-3
Compuesto 202 de WO2009/124.636	150 mg/kg	-12

25 Los compuestos con la fórmula (1) demuestran claramente su eficacia en el control de la glicemia en un modelo animal diabético. Además, los compuestos con la fórmula (1) demuestran claramente su superioridad sobre compuestos anteriores de la técnica en el control de la glicemia en un modelo animal diabético.

REIVINDICACIONES



1. Un compuesto con la fórmula (1)

caracterizado en que:

R1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

5 R2 representa un grupo indanilo o tetralinilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos hidroxilo, alcoxi, grupos amino, mono- o dialquilamino, grupos carboxi, grupos alquiloxicarbonilo, grupos mono- o dialquilaminocarbonilo, grupos carboxiamida, ciano, alquilsulfonilo y trifluorometilo;

10 R3 representa un grupo arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido con uno o más átomos o grupos seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos hidroxilo, alcoxi, grupos aralquilo, grupos amino, mono- o dialquilamino, grupos carboxi, grupos alquiloxicarbonilo, grupos mono- o dialquilaminocarbonilo, grupos carboxiamida, ciano, alquilsulfonilo y trifluorometilo;

o un isómero geométrico, tautómero, epímero, enantiómero, estereoisómero, diastereoisómero, racemato, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 que se selecciona del grupo que consiste en:

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-indan-5-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(3-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(4-metoxifenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

20 3-(2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-6-oxo-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il)-benzonitrilo

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(3-metilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-hidroxi-3-indan-5-il-5-(3-piridil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

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

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(4-hidroxiindan-5-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

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

3-(2-cloro-4-hidroxi-6-oxo-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-5-il)-benzonitrilo

2-cloro-4-hidroxi-5-(3-piridil)-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

30 2-cloro-3-(5-oxidotetralin-6-il)-5-fenil-tieno[2,3-b]piridin-4,6-diolato de trisodio

2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-3-tetralin-6-il-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-3-(5-oxidotetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato de disodio

2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-(3-metilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

35 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-(4-metilfenil)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-5-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato sódico

2-cloro-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-6-oxo-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-4-olato potásico

2. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad hepática, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la fibrosis hepática, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la inflamación, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión arterial, las retinopatías o las neuropatías.