

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134194- -00007-0000

Fecha: 2013-06-13 16:46:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 90

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **10.134.194**
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE TIENOPIRIDONAS COMO ACTIVADORES DE PROTEÍNA QUINASA ACTIVADOS POR AMP (AMPK)**
Solicitante : **MERCK PATENT GMBH**
Fecha de solicitud : 28 de octubre de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **4527** notificado por fijación en lista el 12 de marzo de 2013.

2. Mediante oficio No. **4527** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a que las reivindicaciones 16 y 18 son reivindicaciones de uso y por consiguiente no son patentables, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 1-7, 9-12 y 14 en vista del documento D1: US2005038068, a la novedad de la reivindicación 13 en vista del documento D2: WO03101979 y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-11 en vista de los documentos D1: US2005038068 y D3: "Discovery and SAR development of thienopyridones: a class of small molecule AMPK activators.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones, junto con un nuevo capítulo descriptivo.

3.1.1 Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2-8, 11-13 y 16-18.
- Se modificó la reivindicación 1, de manera que ha sido restringida a un número limitado de posibles sustituyentes para cada uno de los radicales de la fórmula I.
- Se reenumeraron las reivindicaciones restantes.

Aunque se eliminaron los términos “derivados, solvatos y estereoisómeros”, se mantuvo el término “sales”, ya que la fabricación de las sales se da a conocer de manera suficiente en la Descripción de la presente solicitud. Adicionalmente, es un término suficientemente conocido por una persona versada en la materia.

El alcance del pliego reivindicatorio ha sido limitado teniendo en cuenta las sugerencias del Examinador, y por lo tanto, las demás objeciones de claridad se ven superadas por las modificaciones realizadas y la eliminación de las respectivas reivindicaciones. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.1.2 Se modificó en la Tabla 1 de la Descripción, algunos radicales de los compuestos No. 50, 51, 53, 56 y 57; ya que se había evidenciado problemas de claridad en estos compuestos. Estas modificaciones se realizaron de acuerdo a los compuestos citados en la nueva reivindicación 2 (antigua reivindicación 9).

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 16, de la Dec. 486 de la Comunidad Andina, el cual se refiere a la novedad de la invención se establece que:

Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

Para que una invención se objete por novedad, es porque sus características esenciales son **exactamente iguales** a las de un documento del estado de la técnica. Por lo tanto **en caso que llegue a existir al menos una diferencia entre dicha comparación**, se afirma que la invención **SI** cumple con el requisito de novedad.

La presente solicitud sí tiene novedad

La objeción por falta de novedad de la reivindicación 13, en vista del documento D2, se considera superada, ya que se eliminó dicha reivindicación del pliego reivindicatorio.

La objeción por falta de novedad de la reivindicación 1, en vista del documento D1, se considera superada, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas que limitaron el compuesto a reivindicar. Ninguno de los compuestos revelados en el antecedente D1 es exactamente igual al de la reivindicación 1 y por tanto la presente solicitud es nueva teniendo en cuenta los antecedentes citados.

3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Por favor tengase presente que la jurisprudencia vignete señala que el Examinador es quién está a cargo de esta evaluación y debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Su Despacho se ha pronunciado en diversas oportunidades sobre la forma de llevar a cabo el análisis de nivel inventivo, de acuerdo a las directrices dadas por el Tribunal Andino. En efecto, el Tribunal ha dicho que *“Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución”* (Proceso 36-IP-2010).

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos

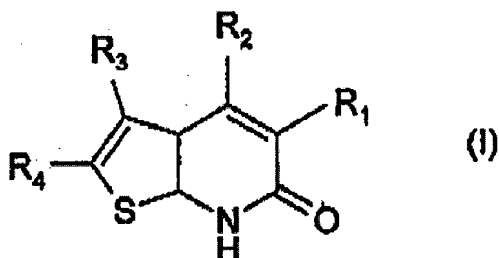
atentamente la reconsideración de las razones por la cual se objeta el nivel inventivo de esta solicitud, ya que el análisis no es consecuente y no aplica el método problema-solución de forma concreta. El análisis tiene muchas incongruencias ya que el Examinador establece que el documento más cercano a la reivindicación 1 es D3, sin embargo luego compara la diferencia entre la reivindicación 8 y el documento D1. Cuando determina el efecto sorprendente de la invención, lo establece como consecuencia de "la diferencia mencionada anteriormente", pero como se dijo previamente la diferencia que se estableció fue entre la reivindicación 8 y el documento D1, es decir, el Examinador no establece una diferencia entre la invención de la reivindicación 1 y el documento D3. Por lo tanto, consideramos que el análisis carece de validez ya que el Examinador no siguió el procedimiento requerido para objetar el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia, requerimos que en caso tal que se desee objetar nuevamente el nivel inventivo de la presente solicitud, es necesario realizar un nuevo concepto técnico y un nuevo análisis.

La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Los compuestos de la Fórmula (I) han sido sustituidos en la posición cinco (5) del anillo de tienopiridina, ya sea con un residuo carbocíclico aromático (fenilo, que puede ser sustituido por CN) o con un anillo de piridilo.

El documento D1 (US 2005/0038068) debería ser considerado como la técnica anterior más próxima a la presente solicitud, ya que describe compuestos contenidos en la Fórmula (I);



en donde la principal diferencia con los compuestos reivindicados en la presente solicitud, se observa en la definición de R1, correspondiente al sustituyente R2 en la Fórmula (I) de la presente solicitud.

Por otro lado, favor note que en la página 75 [columna derecha 0759] del documento D1, se describe en la reivindicación 1, lo que se indica a continuación: " R1 se selecciona del grupo que consiste en...heterociclos...". En este sentido, R1 no corresponde al grupo de los "carbocíclicos aromáticos", como por ejemplo fenilo, que correspondería a "Ar" en el sustituyente R2 de la presente solicitud.

Asimismo en la página 10 [0115] el término "heterociclo" se define: "... el anillo heterocíclico / monocíclico consiste en un anillo de 3,4,5, 6 o 7 miembros.... El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble.... ejemplos representativos... como... azetidinilo, azepanilo, diazepanilo...". Por otra parte, todos los heterociclos / monocíclicos citados, están completamente saturados. No se divulgan heterociclos aromáticos, tales como: furanilo, tienilo, piridilo o pirimidilo. Sólo los heterociclos bicíclicos o tricíclicos podrían ser fusionados a un anillo aromático (ver página 10, párrafo [0115]).

De acuerdo con lo anterior, se evidencia que una persona versada en la materia, no pensaría que estructuras heterocíclicas aromáticas monocíclicas conducirían a resolver el problema, como por ejemplo: proporcionar nuevos compuestos activos. En este sentido, no hay enseñanza directa o indirecta en el documento D1 citado por el examinador, en donde la persona versada en la materia pueda inferir que debe elegir la definición de R2 tal y como se reivindica en la presente solicitud.

3.4 Conclusiones

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente

invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 4527, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones
- Nuevo capítulo descriptivo
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaqué
T.P.A. No. 23.555

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite
☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante												
Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒ MERCK PATENT GMBH Nombre o denominación / Nombre o razón social completa Nombre representante legal Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐ Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número												
<table><tr><td>Nacionalidad/País de constitución</td><td>Dirección y domicilio del titular</td><td>Ciudad</td></tr><tr><td>Alemania</td><td>Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania</td><td>Darmstadt</td></tr><tr><td>Dirección electrónica</td><td>No. Fax</td><td>Número telefónico</td></tr><tr><td>clientes@cavelier.com</td><td>2 11 86 50</td><td>3 47 36 11</td></tr></table>	Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad	Alemania	Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania	Darmstadt	Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad										
Alemania	Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania	Darmstadt										
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico										
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11										

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:												
Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia Documento de identificación C.C. 35.456.344 Tarjeta profesional T.P.A. 23.555												
<table><tr><td>Dirección y domicilio</td><td>Ciudad</td></tr><tr><td>Carrera 4ª No. 72 -35</td><td>Bogotá</td></tr><tr><td>Dirección electrónica</td><td>No. Fax</td></tr><tr><td>cavelier@cavelier.com</td><td>2 11 86 50</td></tr><tr><td></td><td>Número telefónico</td></tr><tr><td></td><td>3 47 36 11</td></tr></table>	Dirección y domicilio	Ciudad	Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá	Dirección electrónica	No. Fax	cavelier@cavelier.com	2 11 86 50		Número telefónico		3 47 36 11
Dirección y domicilio	Ciudad											
Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá											
Dirección electrónica	No. Fax											
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50											
	Número telefónico											
	3 47 36 11											
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general												

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No** 10.134.194**Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****5. Anexos**

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



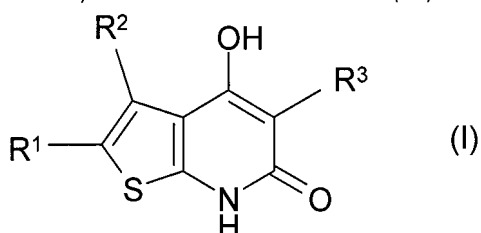
Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

DERIVADOS DE TIENOPIRIDONAS COMO ACTIVADORES DE PROTEÍNA
QUINASA ACTIVADOS POR AMP (AMPK)

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de tienopiridona que son activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) de la fórmula (I).



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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención tenía por objeto hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en particular aquellas que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos que son de utilidad en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tales como diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación.

También se proveen métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos que se pueden tratar activando AMPK, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención.

La presente invención se refiere, en consecuencia, a compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o ingredientes activos medicamentosos en el tratamiento y/o la

prevención de dichas enfermedades y al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de dichas enfermedades y también a un proceso para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o varios compuestos de acuerdo con la invención a un paciente que necesita de dicha administración.

Sorprendentemente, hallamos que los derivados de tienopiridona activan AMPK; en consecuencia, estos compuestos son especialmente apropiados para la prevención y el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación. Se halló que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas, siendo bien tolerados.

En particular, exhiben efectos activadores de AMPK.

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

AMPK está bien establecida como sensor y regulador de homeostasis de energía celular (Hardie, D. G. y Hawley, S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited", *Bioassays*, **23**, 1112, (2001), Kemp, B. E. et al., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", *Biochem. Soc. Transactions*, **31**, 162 (2003)). La activación alostérica de esta quinasa debido al incremento de los niveles de AMP se produce en estados de agotamiento de la

energía celular. La fosforilación de serina/treonina resultante de las enzimas objeto conduce a una adaptación del metabolismo celular al estado de baja energía. El neto efecto de los cambios inducidos por la activación de la AMPK es la inhibición de procesos que consumen ATP y la activación de las vías de generación de ATP y, en consecuencia, la regeneración de depósitos de ATP. Los ejemplos de sustratos de AMPK incluyen acetil-CoA-carboxilasa (ACC) y HMG-CoA-reductasa (Carling D. et al., "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", *FEBS Letters*, **223**, 217 (1987)). La fosforilación y, por ende, la inhibición de ACC conduce a la reducción en la síntesis de ácidos grasos (consumo de ATP) y, al mismo tiempo, a un incremento en la oxidación de ácidos grasos (generación de ATP). La fosforilación y la inhibición resultante de la HMG-CoA reductasa conduce a una reducción en la síntesis del colesterol. Otros sustratos de AMPK incluyen lipasa sensible a hormonas (Garton, A. J. et al., "Phosphorilation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism", *Eur. J. Biochem.*, **179**, 249, (1989)), glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Muoyo D. M. et al., "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", *Biochem. J.*, **338**, 783, (1999)), malonil-CoA descarboxilasa (Saha A. K. et al., "Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamida-1-β-D-ribofura-

noside", *J. Biol. Chem.*, **275**, 24279, (2000)).

La AMPK también está implicada en la regulación del metabolismo del hígado. La producción elevada de glucosa por el hígado es una causa principal de hiperglucemia en ayunas en T2D (Saltiel et al., "New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes, *Cell* 10, 517-529 (2001)). La gluconeogénesis en el hígado es regulada por múltiples enzimas tales como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa-G6Pasa). La activación de AMPK suprime la transcripción de estos genes en células de hepatoma (Lochhead et al., "5-aminoimidazole-4-carboxamida riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase, *Diabetes*, 49, 896-903 (2000)).

La activación de AMPK también regula hacia abajo la gluconeogénesis actuando sobre alguna otra expresión de genes. Estos efectos se pueden deber a su capacidad de regular hacia abajo los factores de transcripción claves tales como SREBP-1c (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, 1167 (2001)) ChREBP (Kawaguchi T. et al. "Mechanism for fatty acids sparing effect on glucose induced transcription: regulation of carbohydrate response element binding protein by AMP-activated protein kinase", *J. Biol. Chem.* 277, 3829 implicado en (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor-4 α (2001)) or HNF-4 type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase" *Diabetes*, 50, 1515 (2001)) o por fosforilación directa de coactivadores transcripcionales como p300 (Yang W; et al., "Regulation of transcription by AMP-

activated protein kinase; phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" J. Biol. Chem. 276, 38341 (2001)) y TORC2.

AMPK es considerada un candidato atractivo para la captación de la glucosa del músculo esquelético inducido por contracción porque se activa en paralelo con la elevación en AMP y una reducción del almacenamiento de energía de fosfato de creatina (Hutber et al. "Electrical stimulation inactivates muscle acetyl - CoA carboxylase and increases AMP-activated protein kinase" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272, E262-E66 (1997)). Por otra parte, la activación inducida por AICAR de AMPK aumenta la captación de glucosa (Merrill et al. "AICA Riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxydation and glucose uptake in rat muscle" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273, E1107-E1112 (1997)) concomitantemente con la fusión del transportador de glucosa 4 (GLUT4) con la membrana plasmática (Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, Diabetes, 48, 2, 1667-1671 (1999)). La sobreexpresión de una subunidad muerte de quinasa en el músculo esquelético suprime AICAR, pero parcialmente altera la captación de glucosa estimulada por contracción (Mu J. et al. "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle, Mol. Cell. 7, 1085-1094 (2001)). Estos hallazgos sugieren que las rutas adicionales median la captación de glucosa inducida por contracción, mientras que es obvio que la AMPK media los efectos de AICAR sobre la captación de glucosa.

A pesar de un extenso estudio de los estímulos corriente

arriba que activan la AMPK, falta investigación acerca de los sustratos corriente debajo de la captación de glucosa mediada por AMPK. Informes más recientes revelaron que el sustrato de Akt de 160kDa (AS160) es un importante sustrato corriente abajo de Akt que está implicado en la captación de glucosa estimulada por insulina. Además de la insulina, la contracción y la activación de AMPK por AICAR está asociada con la mayor fosforilación de AS160 en el músculo esquelético de roedores. La fosforilación de AS160 está alterada o suprimida en el músculo esquelético de ratones muertos AMPK $\alpha 2$ knockout, $\gamma 3$ knockout y $\alpha 2$ -quinasa en respuesta al tratamiento de AICAR (Treeback et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, Diabetes (2006)). Esto corrobora hallazgos de captación de glucosa estimulada por AICAR alterada en el músculo esquelético de estos ratones (Jorgensen S. B. et al. Knockout of the $\alpha 2$ but not $\alpha 1$ 5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamida-1 β -4 ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, J. Biol. Chem. 279, 1070-1079 (2004)). En consecuencia, AS160 parece ser un blanco corriente abajo de AMPK en la mediación de la captación de glucosa en el músculo esquelético.

En conjunto, todos estos efectos metabólicos proveen evidencia de que la AMPK suprime la gluconeogénesis hepática y la producción de lípidos, mientras que reduce la deposición de lípidos hepáticos por mayor oxidación de lípidos, mejorando así el perfil de glucosa y lípidos en T2D.

Más recientemente, se tornó obvio un desarrollo de AMPK en la regulación de no sólo el metabolismo celular, sino

también de todo el metabolismo energético corporal. Se mostró que la hormona leptina derivada de adipocitos conduce a una estimulación de AMPK y, en consecuencia, a un incremento en la oxidación de los ácidos grasos en la musculatura esquelética (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, **415**, 339, (2002)). Se demostró que la adiponectina, otra hormona derivada de adipocitos que conduce a un mejor metabolismo de carbohidratos y lípidos, estimula AMPK en la musculatura hepática y esquelética (Yamauchi T. et al., "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, **8**, 1288, (2002), Thomas E. et al., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP- activated protein kinase activation", *PNAS*, **99**, 16309 (2002)). La activación de AMPK en estas circunstancias parece ser independiente de los incrementos de los niveles celulares de AMP, y más bien se debe a fosforilación por una o varias quinasas corriente arriba que aún deben ser identificadas.

En base al conocimiento de las consecuencias de la activación de AMPK antes mencionadas, se esperarán efectos mucho más beneficiosos de la activación *in vivo* de AMPK. En el hígado, la menor expresión de las enzimas gluconeogénicas reduciría la producción de glucosa hepática y mejoraría la homeostasis de glucosa general, y la inhibición directa y/o la expresión reducida de enzimas clave en el metabolismo de los lípidos incrementaría la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, dando como resultado una mejora de la homeostasis de la glucosa, y, debido a una reducción en

la acumulación de triglicéridos intramiocíticos, a una mayor acción insulínica. Finalmente, el incremento en el gasto de energía conduciría a una reducción del peso corporal. Se espera que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico reduzca significativamente el riesgo de adquirir enfermedades cardiovasculares.

Distintos estudios en roedores sustentan esta hipótesis (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamida-1(beta)-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, **50**, 1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-dicarboxamida ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, **45**, 56, (2002), Halset A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, **294**, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, **51**, 2199, (2002)). Poco tiempo atrás, la mayoría de los estudios in vivo se basaban en el activador de AMPK AICAR, un precursor permeable celular de ZMP. ZMP actúa como un simil AMP intracelular, y, cuando se acumula hasta niveles suficientemente elevados, es capaz de estimular la actividad de AMPK (Corton J. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-carboxamida ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, **229**, 558, (1995)). Sin embargo, ZMP también actúa como un simil AMP en la regulación de otras enzimas y, por

ello, no es un activador de AMPK específico (Musi N. y Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, **2**, 119 (2002)). Varios estudios *in vivo* demostraron efectos beneficiosos de la administración de AICAR tanto aguda como crónica en modelos de obesidad y diabetes de tipo 2 en roedores (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamida-1 β -D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, **50**, 1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, **45**, 56, (2002), Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, **294**, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, **51**, 2199, (2002)). Por ejemplo, una administración de AICAR de 7 semanas en la rata Zucker (fa/fa) conduce a una reducción de los triglicéridos en plasma y los ácidos grasos libres, un incremento del colesterol HDL y una normalización del metabolismo de la glucosa tal como se evalúa con un test de tolerancia a la glucosa oral (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, **415**, 339, (2002)). En ambos ratones, ob/ob y db/db, la administración de AICAR de 8 días reduce la glucosa en sangre en un 35% (Halseth A. E. et al., "Acute and chronic

treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, **294**, 798, (2002)). Además de AICAR, se halló más recientemente que el fármaco contra diabetes metformina puede activar AMPK *in vivo* a altas concentraciones (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *The J. of Clin. Invest.*, **108**, 1167, (2001), Musi N. et al., "Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", *Diabetes*, **51**, 2074, (2002)), a pesar de que se tiene que determinar hasta qué punto su acción antidiabética depende de esta activación. Como en el caso de leptina y adiponectina, el efecto estimulador de la metformina es indirecto a través de la activación de una quinasa corriente arriba (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, **108**, 1167, (2001)).

Más recientemente, se describió un activador de AMPK de moléculas pequeñas. Este activador directo de AMPK, de nombre A-769662, un miembro de la familia de las tienopiridonas induce *in vivo* una reducción de la glucosa y triglicéridos en plasma (Cool. B. et al., "Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome", *Cell Metab.*, **3**, 403-416, (2006)).

Además de la intervención farmacológica, se han desarrollado diversos modelos de ratones transgénicos en los últimos años, y ya se dispone de resultados iniciales. La expresión de AMPK negativo dominante en la musculatura esquelética de ratones transgénicos demostró que el efecto de

AICAR sobre la estimulación del transporte de la glucosa depende de la activación de AMPK (Mu J. et al., "Role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle", *Molecular Cell*, **7**, 1085, (2001)) y, por ello, probablemente no esté causada por efectos de ZMP no específicos. Similares estudios en otros tejidos serán de ayuda para seguir definiendo las consecuencias de la activación de AMPK. Se espera que la activación farmacológica de AMPK tenga beneficios en el síndrome metabólico con un mejor metabolismo de glucosa y lípidos y una reducción del peso corporal. Para calificar que un paciente tiene el síndrome metabólico, se deben satisfacer tres de los siguientes cinco criterios: presión sanguínea elevada superior a 130/85 mmHg, glucosa en sangre en ayunas superior a 110 mg/dl, obesidad abdominal superior a 40" (hombres) o circunferencia de cintura superior a 35" (mujeres), cambios de lípidos en sangre tal como se define por un incremento de los triglicéridos superior a 150 mg/dl o colesterol HDL reducido inferior a 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres). Por ello, los efectos combinados que se pueden lograr por medio de la activación de AMPK en un paciente que califica como portador del síndrome metabólico aumentarían el interés de este blanco.

Se demostró que la estimulación de AMPK estimula la expresión del desacople de la proteína 3 (UCP3) en la musculatura esquelética (Zhou M. et al., "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **279**, E622, (2000)) y, por ello, podría ser una vía para impedir el daño de las especies con oxígeno reactivo. Se

demostró que la NO sintetasa endotelial (eNOS) es activada por fosforilación mediada por AMPK (Chen Z.-P., et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, **443**, 285, (1999)), por lo cual la activación de AMPK se puede usar para mejorar los sistemas circulatorios locales.

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

Se mostró que la activación de AMPK por AICAR reduce la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, dando como

resultado la supresión de la proliferación en células de cáncer de próstata. Muchas células cancerígenas despliegan una velocidad marcadamente incrementada de síntesis de ácidos grasos de novo correlacionada con altos niveles de FAS. La inhibición de FAS suprime la proliferación de células cancerígenas e induce la muerte celular. Así, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es un claro blanco de la terapia farmacológica de cánceres.

En algunas publicaciones, se describió que AICAR como activador de AMPK ejerce acciones antiinflamatorias. Se observó que AICAR atenúa la producción de citoquinas proinflamatorias y mediadores (S. Giri et al. J. Neuroscience 2004, 24:479-487), AICAR en modelo de rata e in vitro atenúa el progreso de EAE limitando la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BBB) (N. Nat. et al. J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad et al. J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) y recientemente se sugirió que los agentes activadores de AMPK actúan como agentes antiinflamatorios y pueden mantener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/enfermedad de twitcher (un trastorno neurológico hereditario) (S. Giri et al. J. Neurochem. 2008, 19 de marzo).

ARTE PREVIO

El documento US 5.602.144 revela derivados de tienopiridona para el tratamiento de isquemia cerebral o esquizofrenia.

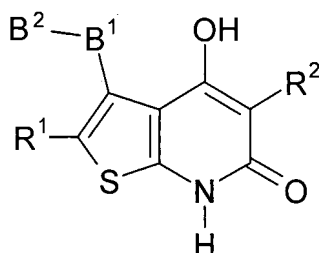
El documento US 7.119.205 revela derivados de tienopiridonas de utilidad para el tratamiento de diabetes, obesidad como activadores de AMPK.

El documento WO2007019914 describe derivados de

tienopiridona de utilidad para el tratamiento de diabetes, obesidad como activadores de AMPK.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



fórmula (I)

en donde:

- R¹ denota H, A, OA, OH, Hal, NO₂, COOA, COOH, CHO, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂, Ar o Het,
- R² denota Ar o Het,
- B¹ denota Ar-diílo o Het-diílo,
- B² denota Ar o Het,
- Ar denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH y/o Het,
- Het denota un heterociclo insaturado o aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,
- A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, o denota cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C,

Hal denota F, Cl, Br o I,
y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros
farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas
las proporciones,

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

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

3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-fenil-3-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(3'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilsulfonilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-bifenil-4-il-5-(4-cianofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-
b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxilato de metilo,
3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-[4-(3-furil)fenil]-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-piridin-4-il-3-(4-piridin-4-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-piridin-3-il-3-(4-piridin-3-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(2',4'-dihidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3',5'-dimetoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(4'-fluoro-2-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2,4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-
 b]piridin-3-il)-2'-metoxibifenil-4-carboxílico,
 ácido 2'-hidroxi-4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 4-hidroxi-3-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-
 6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[3-metoxi-4-piridin-3-ilfenil]-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Una selección de estos compuestos preferidos es

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

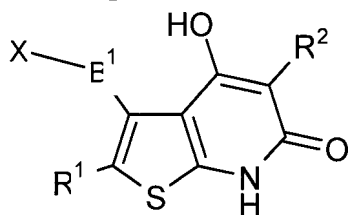
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 clorhidrato de 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-
 fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,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

Una selección de estos compuestos preferidos es
 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-
 b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 2-cloro-4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
 dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-
 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula
 (I) y sus sales y a un proceso para la preparación de
 compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las
 reivindicaciones 1-11 y sus derivados, solvatos, sales y

estereoisómeros farmacéuticamente aceptables,
caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



fórmula (II)

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

y X denota un átomo de halógeno, Cl, Br, I, con preferencia átomo de Cl, Br,

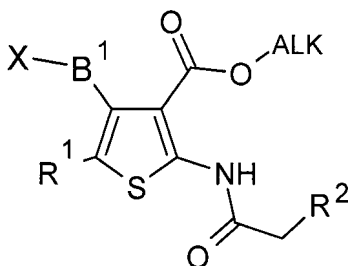
se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico $B^2-B(OH)_2$,

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

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

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

Los compuestos de la fórmula (II) se sintetizan por medio de una reacción de ciclación a partir de compuestos de la fórmula (III) en condición básica

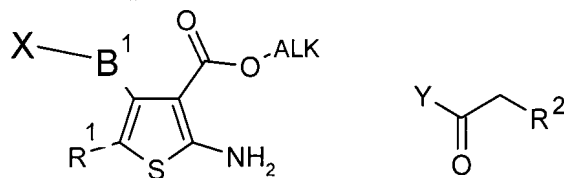


fórmula (III)

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

y ALK denota alquilo C₁-C₆.

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



fórmula (V)

fórmula (IV)

en donde R¹, R², B¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, ALK denota alquilo C₁-C₆ e Y denota OH o halógeno, con preferencia Cl o Br.

El compuesto de partida de 2-aminotiofeno (IV) es asequible en comercios (Chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim) o puede ser preparado por un especialista en la técnica por medio de una reacción de Gewald descrita en Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, página 333, 1999.

En los compuestos de la fórmula IV, Y es preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado, tales como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (con preferencia, metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (con preferencia, fenil- o p-tolilsulfoniloxi), usando un agente de acoplamiento como carbodiimidazol (CDI), diciclohexilcarbodiimina (DCC), con preferencia DCC.

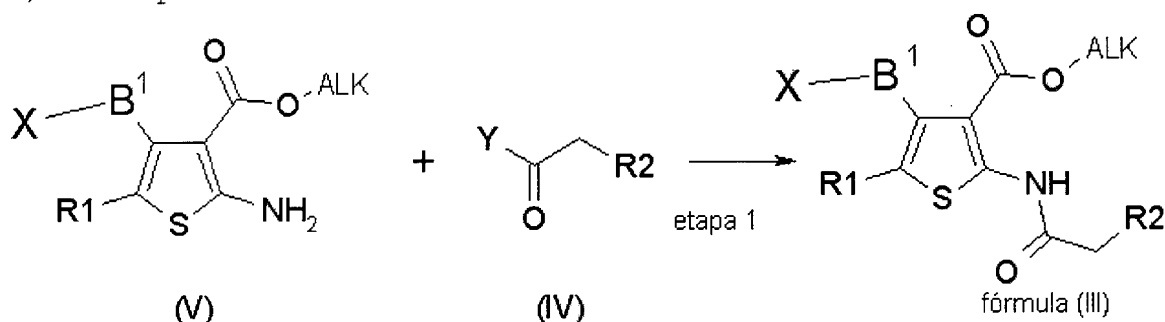
Cuando el agente de acoplamiento es una carbodiimina, el derivado preferido se describe en el link de Internet de referencia

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

El compuesto de la fórmula (I) se prepara en un proceso

químico de tres etapas:

a) *Etapa 1*



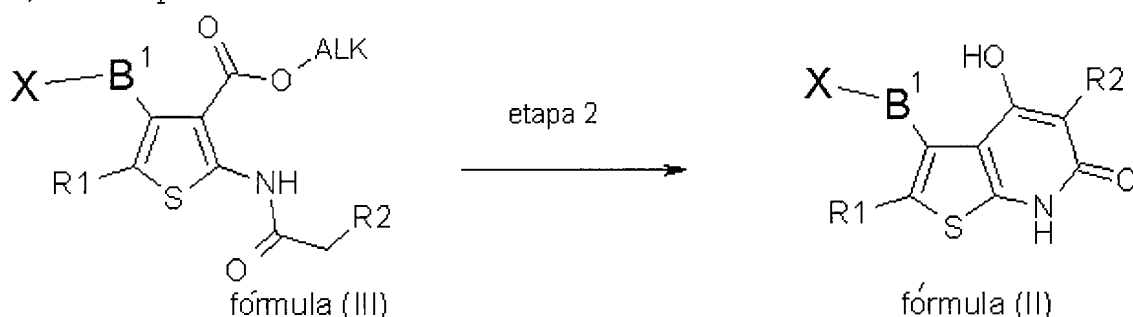
El aminotiazol (V) reacciona con compuestos IV:

- si Y es un átomo de halógeno, con preferencia Cl, se hace reaccionar en un solvente inerte como tetrahidrofurano, dioxano, con preferencia dioxano de 0 a 100 grados durante 5 minutos a 24 horas para preparar compuestos de la fórmula (III).
- Si Y es un OH, se hace reaccionar en un solvente no prótico como tetrahidrofurano, dioxano, con preferencia tetrahidrofurano con un agente de condensación como carbodiimidazol, diclohexilcarbodiimina (DCC), con preferencia DCC de 0 a la temperatura de reflujo del solvente durante 15 minutos a 24 h, con preferencia a temperatura ambiente a reflujo del solvente durante la noche.

Los solventes inertes apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o monoetiléter,

etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

b) Etapa 2

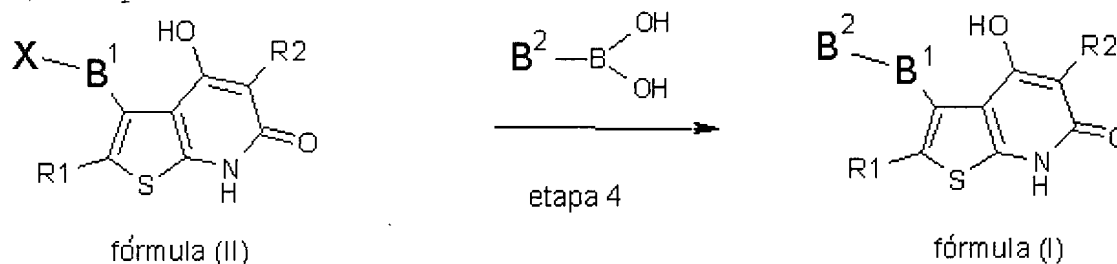


El compuesto de la fórmula (III) luego se cicla en condición básica para sintetizar el compuesto de la fórmula (II) por medio de una reacción de ciclación usando una base como, por ejemplo, hexametildisililazano, una sal de potasio o de sodio, por ejemplo, tertioamilato de sodio o de potasio, etilato de sodio, usando preferentemente hexametildisilazida en un solvente inerte, con preferencia en tetrahidrofurano, dioxano, tolueno de 20 °C a 150 °C con preferencia a temperatura ambiente durante 30 minutos a 24 horas y con mayor preferencia, de 30 minutos a 1 hora.

Los solventes inertes apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol,

etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o monoetiléter, etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

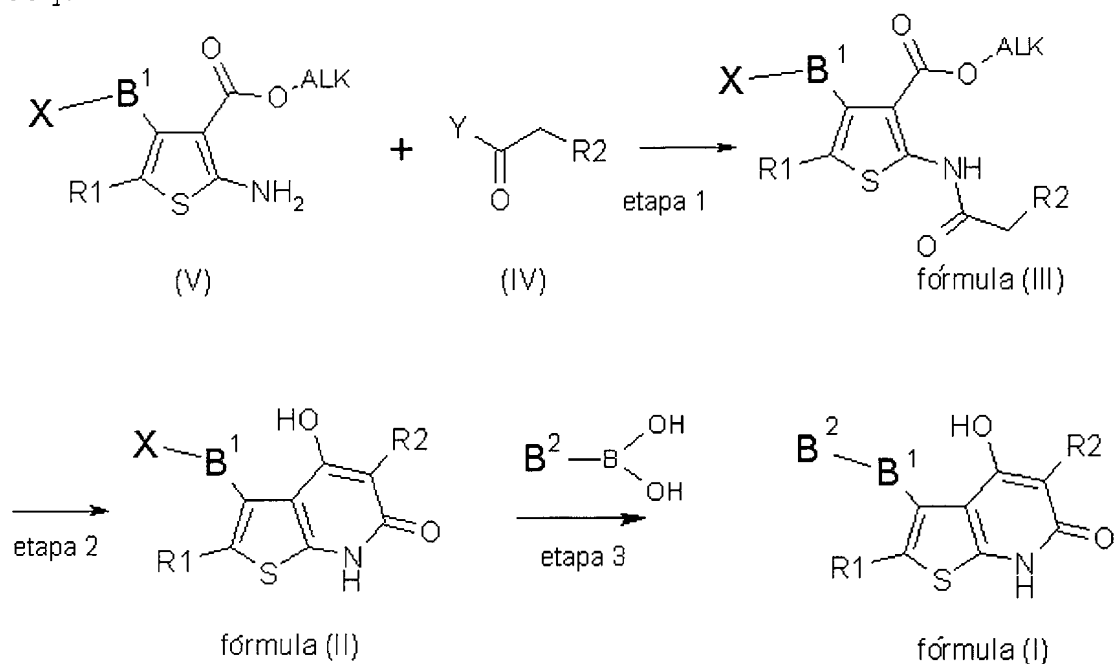
c) Etapa 3



El compuesto de la fórmula (I) se prepara por medio de una reacción de Suzuki usando un derivado de ácido borónico como, por ejemplo, un ácido arilborónico en presencia de una base, con preferencia una sal de carbonato y, con mayor preferencia, un carbonato de cesio en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en una atmósfera inerte en una mezcla de solventes tales como solvente aprótico polar / solvente inerte / solvente prótico / agua. La combinación de solvente es preferentemente dimetilformamida/tolueno/etanol/agua con una relación de 10/1/6/3 ó 25/2,6/15/7,5 a 20 grados hasta temperatura de

reflujo durante 1 hora a 48 horas, con preferencia 6 h a 24 h.

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



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

La presente invención no sólo se refiere a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a sus estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales como tales o como mezclas de ellos en todas las proporciones.

La invención también se refiere a los estereoisómeros (isómeros E, Z) y los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden aducciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos que se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son,

por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

Por derivados farmacéuticamente aceptables se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, como también los llamados compuestos profarmacológicos.

Por compuestos profarmacológicos se entienden los compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se separan rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, en int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Más allá de ello, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente que no recibió esta cantidad, tiene como consecuencia:

mejor tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico,

de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

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

La invención también se refiere a las mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Para todos los radicales que aparecen más de una vez, sus significados son independientes entre sí.

Previa y posteriormente, los radicales y parámetros R^1 , R^2 , R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa.

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

A denota, con preferencia muy particular, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, con preferencia metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo,

ter-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Más aún, A denota con preferencia alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F y/o Cl.

Cicloalquilo denota con preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R¹ denota con preferencia H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo.

R² denota con preferencia fenilo, naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A o denota Het.

B¹ es Ar-diílo, denota grupo 1,2-fenileno o 1,3-fenileno o 1,4-fenileno que no está sustituido o que está mono-, di-, tri-, tetrasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A. Con preferencia, B¹ denota 1,4-fenileno que no está sustituido o que está mono-, di-, tri-, tetrasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A; B¹ también denota Het-diílo que preferentemente significa Het-diílo no sustituido, con máxima preferencia, 2,5-piridilo.

B² denota con preferencia fenilo, naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A o denota Het.

Ar denota, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-

hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-amino-
 fenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metil-
 aminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-
 metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxi-
 carbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o
 p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-
 amino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-
 fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo,
 o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfon-
 il)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo,
 o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-
 aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-
 carboximetilfenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, también
 con preferencia 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluoro-
 fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo,
 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-
 dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-cloro-
 fenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-,
 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-di-
 metilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diamino-
 fenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-tricloro-
 fenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxí-3,5-diclorofenilo,
 p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-
 clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromo-
 fenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-
 cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-
 metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-
 clorofenilo.

Sin tener en cuenta otras sustituciones, Het denota, por
 ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo,

1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también con preferencia 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también con preferencia 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Het también puede denotar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo,

1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también con preferencia 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también con preferencia 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

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

Con máxima preferencia, Het denota piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo.

Conforme a ello, la invención se refiere en especial a aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar por medio de las siguientes subfórmulas Ia a Ih, que corresponden a la fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor detalle tienen el

significado indicado en la fórmula I, pero en donde

- en Ia R^1 denota H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo;
- en Ib R^2 denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A;
- en Ic B^1 denota Ar-diílo, donde dicho compuesto es grupo 1,2-fenileno o 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, que no está sustituido o que está mono-, di-, tri-, tetrasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A;
- en Id B^2 denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ y/o C(=NH)NHOH;
- en Ie Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S;
- en If Het denota piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo;
- en Ig A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br;
- en Ih R^1 denota H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo;
- R^2 denota fenilo, naftilo, cada uno de los cuales no

está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Conforme a ello, la invención se refiere en especial a aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar por medio de las siguientes subfórmulas Ia a Ih, que corresponden a la fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero en donde

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una cantidad de métodos bien conocidos por los especialistas en el arte, incluyendo, pero sin limitación, los descritos más abajo, o a través de modificaciones de estos métodos por aplicación de técnicas estándar conocidas por los expertos en el arte de las síntesis orgánicas. Todos los procesos revelados en asociación con la presente invención están contemplados para poner en práctica en cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o en escala industrial comercial.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención puedan contener uno o varios átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Así, se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y isoméricas geométricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma

isomérica específica. Se sabe bien en el arte cómo preparar estas formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar por medio de técnicas estándar, que incluyen, pero sin limitación, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase inversa y quiral, formación de sales preferencial, recristalización, y similares, o por síntesis quiral ya sea a partir de materiales de partida activos o por síntesis quiral deliberada de centros blanco.

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

Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay una restricción particular respecto de la naturaleza de la base por usar en esta reacción, y cualquier base usada convencionalmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí, siempre que no tenga un efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, tertiobutilato de potasio, tertioamilato de sodio, trietilamina, hexametildisilazida de potasio, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil-litio tales como metil-litio y

butil-litio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Usualmente, las reacciones se llevan a cabo en un solvente apropiado. Se puede usar una variedad de solventes, con la condición de que no tengan un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados. Los ejemplos de solventes apropiados incluyen: hidrocarburos que pueden ser aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tal como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres, tales como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas. En general, hallamos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0 °C a 150 °C (con mayor preferencia de aproximadamente temperatura ambiente a 100 °C). El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, según varios factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se realice en las condiciones preferidas destacadas con anterioridad, usualmente se prefiere un período de 3 horas a 20 horas.

El compuesto así preparado se puede recuperar de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar por destilación del solvente de la mezcla de reacción o, de ser necesario, después de destilar el solvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido de extracción con un solvente orgánico inmiscible con agua y destilando el solvente del extracto. Adicionalmente, si se desea, el producto también se puede purificar por medio de diversas técnicas bien conocidas, tales como

recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas cromatográficas, especialmente cromatografía en columna o cromatografía preparativa en capa fina.

SALES FARMACÉUTICAS Y OTRAS FORMAS

Los compuestos según la invención mencionados pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, 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, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales por adición de ácidos farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicero-fosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de

litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C_1-C_4)-sulfatos, p.ej. dimetil-, dietil- y diamilsulfato; halogenuros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo,

miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas precedentemente mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína,

colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres pertinentes.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar ninguna limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad

farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y, por ello, se pueden presentar en varias formas enantioméricas. Por eso, también pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede desearse el uso de los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermediarios se pueden separar en compuestos enantioméricos por acciones químicas o físicas conocidas por el especialista en el arte o incluso emplear como tales en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Como agentes de resolución son apropiados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protectados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. La resolución cromatográfica de los enantiómeros por medio de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados en gel de sílice) también

es ventajosa. Los eluyentes apropiados para esta finalidad son mezclas de solventes acuosas o alcohólicas como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

Para la resolución quiral de los racematos después de ácidos y aminas, se puede usar:

Como ejemplos, se pueden usar los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartérico, 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-hidrogenfosfónico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o cualquiera de sus mezclas.

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

La invención también se refiere al uso de compuestos y/o sus sales fisiológicamente aceptables para obtener un medicamento (composición farmacéutica), en particular por vías no químicas. Pueden convertirse en este caso en una forma de dosificación apropiada junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o varios otros

ingredientes activos.

La invención también se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien se pueden administrar formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente de ella de un principio activo. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento de conocimiento general en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía

subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, reuniendo por ejemplo el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, se puede combinar, por ejemplo, en la administración oral en forma de un comprimido o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, y similares. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede haber un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida se pueden adicionar a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo, se puede agregar un

desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

Además, en caso de ser deseado o necesario, se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes. A los aglutinantes apropiados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, goma natural y goma sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla

en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, almidón, pasta, acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina tableteadora, donde se forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención se pueden combinar también con un excipiente inerte fluido y luego comprimir directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos se pueden agregar colorantes para poder diferenciar las diversas unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además, se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes,

aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral se pueden incluir opcionalmente en microcápsulas. La formulación se puede preparar así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, ceras, y similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de acuerdo con la invención, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspartamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una

liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, el principio activo del parche se puede administrar, por ejemplo, por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento ocular o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo se puede formular en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte apropiado, en especial un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, por ejemplo, de 20-500 micrones, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente por las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, buffers, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales

la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenar en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar.

Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial con anterioridad, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de acuerdo con la invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación, así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día

sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como dosis única por día o usualmente en una serie de subdosis (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional se puede determinar *per se* como fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Se puede suponer que son apropiadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados con anterioridad.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero sin limitarla. Los materiales de partida usados son productos conocidos o son productos preparados de acuerdo con procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan sobre una base en peso, salvo que se mencione otra cosa.

Los compuestos se caracterizaron en especial por medio de las siguientes técnicas analíticas.

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

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

Intermediario 1:

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

Etapa 1: A una solución de 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (12 g, 36,8 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de fenilacetilo (5,84 mL) en dioxano (100 mL). Después de 15 minutos a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. el solvente se eliminó a presión reducida y el sólido restante amarillento se extrajo en un mínimo de acetato de etilo. Se añadió éter de petróleo y se recuperó un sólido blanquecino (14,3 g).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 10,98 (bs, 1H), 7,53-7,20 (m, 9H), 6,93 (s, 1H), 4,01 (q, 2H), 3,92 (s, 2H), 0,91 (t, 3H).

Etapa 2: A una solución de compuesto previo (14,3 g) en tetrahidrofurano (630 mL) se añadió hexametildisilazano de potasio (256 mL, 0,5 M en tolueno). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de ácido clorhídrico (4 M) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a presión reducida. El aceite amarillo restante se extrajo en un mínimo de acetato de etilo. Se añadió éter de petróleo y se recuperó el sólido blanquecino (11 g) formado.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 7,55-7,40 (dd, 4H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,06 (s, 1H).

Intermediario 2:

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

Etapa 1: A una solución de 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (10 g, 30,7 mmol), clorhidrato de ácido 3-piridilacético (12,8 g) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió diciclohexilcarbodiimida (15 g). La solución se calentó a reflujo durante la noche, luego se filtró. La fase orgánica se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La solución orgánica se

secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a presión reducida. El sólido crudo obtenido se lavó con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo mínimo. Se recuperó un sólido blanquecino (9,8 g).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 11,10 (bs, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,06 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 0,96 (t, 3H).

Etapa 2: Al compuesto anterior (5 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) se añadió gota a gota hexametildisilazano de potasio (90 mL, solución 0,5 M en tolueno). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se extrajo en mezcla de acetato de etilo / agua. La fase acuosa se concentró parcialmente hasta precipitarse un sólido. Este se filtró (3,46 g) y se lavó con acetato de etilo; MS: 399,0 (M+1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 8,83 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,59 (s, 1H).

Ejemplo 1:

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

Etapa 1: Una solución del intermediario 1, etapa 1 (2 g, 4,50 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (1,37 g), carbonato de cesio (4,40 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (468 mg) bajo argón en una mezcla de tolueno (55 mL) / etanol (65 mL) / agua (32 mL) se calentó durante la noche a 80 °C. La solución se filtró sobre un taco de celite® y se extrajo en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico (4 M), luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida y

el sólido crudo obtenido (1,57 g) se lavó con una mezcla de éter de petróleo / acetato de etilo mínimo.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 11,01 (bs, 1H), 7,67-7,03 (m, 13H), 6,99 (s, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,96 (t, 3H).

Etapa 2: Una solución del compuesto previo (1,54 g, 3,27 mmol), N-clorosuccinimida (0,48 g) en cloroformo (20 mL) se calentó durante la noche a 50 °C. El solvente se evaporó y el crudo se extrajo en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua, luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida y el aceite residual se cristalizó con una mezcla de éter isopropílico / acetato de etilo mínimo. El sólido formado (1,18 g) se filtró.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 11,51 (bs, 1H), 7,50-7,13 (m, 13H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (q, 2H), 3,76 (s, 3H), 0,79 (t, 3H).

Etapa 3: A una solución de hexametildisilazano de potasio (18,6 mL, 0,5 M en tolueno) se añadió gota a gota el compuesto anterior (1,18 g, 2,32 mmol, en 45 mL de tetrahidrofurano). Después de 1 hora, los solventes se eliminaron a presión reducida y se añadió una solución de ácido clorhídrico (4 N) al sólido crudo. Después de algunos minutos de agitación, el sólido se filtró (1 g) y se lavó con una mezcla de éter de petróleo / acetato de etilo mínimo; MS: 460,0 (M+1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ [ppm] 7,55-7,06 (m, 13H), 3,80 (s, 3H)

Ejemplo 2:

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

Una solución del intermediario 1 (0,4 g, 1 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (277 mg), carbonato de cesio (981 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (100 mg) bajo argón en una mezcla de dimetilformamida (10 mL) / tolueno (1 mL) / etanol (6 mL) / agua (3 mL) se calentó durante la noche a 80 °C. La solución se filtró sobre un taco de celite® y se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo. El sólido precipitado (244 mg) se filtró y se lavó con agua, solución de ácido clorhídrico (4 M), acetonitrilo y éter de petróleo; MS: 412,1 (M+1);

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 7,52-7,45 (m, 4H), 7,37-7,23 (m, 6H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H).

Ejemplo 3:

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

Una solución del intermediario 2 (1 g, 2,50 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (0,69 g), carbonato de cesio (2,45 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (260 mg) bajo argón en una mezcla de dimetilformamida (25 mL) / tolueno (2,6 mL) / etanol (15 mL) / agua (7,5 mL) se calentó durante 6 horas a 80 °C. La solución se filtró sobre un taco de celite® y se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo. El sólido precipitado (629 mg) se filtró y se lavó con agua, acetona, acetato de etilo y éter de petróleo;

MS: 413 (M+1);

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 9,66 (bs, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 4H), 7,26-7,09 (m, 3H), 7,00-6,83 (m, 2H).

Ejemplo 4:

4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-(piridin-3-il)-

6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

Una solución del intermediario 2 (1 g, 2,50 mmol), ácido 3-hidroximetilfenilborónico (0,76 g), carbonato de cesio (2,45 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (260 mg) bajo argón en una mezcla de dimetilformamida (25 mL) / tolueno (2,6 mL) / etanol (15 mL) / agua (7,5 mL) se calentó durante la noche a 80 °C. La solución se filtró sobre un taco de celite® y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo y solución de ácido clorhídrico (5 M). El sólido precipitado (527 mg) se filtró y se lavó con agua, acetato de etilo y éter de petróleo; MS: 427,1 (M+1);

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 8,89-8,01 (m, 4H), 7,65-7,29 (m, 8H), 7,12 (s, 1H), 4,56 (s, 2H).

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

Etapas 1: Una solución de 5-acetil-2-cloro-piridina (4,45 g, 28,6 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (8,96 g), carbonato de cesio (27,9 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,97 g) bajo argón en una mezcla de tolueno (10 mL) / etanol (12 mL) / agua (6 mL) se calentó durante la noche a 80 °C. La solución se filtró sobre un taco de celite® y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó sobre sílice (diclorometano, luego éter diisopropílico);

MS: 228,1 (M+1).

Etapas 2: Una solución del compuesto anterior (5,73 g, 25 mmol), azufre (6,47 g), cianoacetato de etilo (3,28 mL), morfolina (4,4 mL) y etanol absoluto (100 mL) se calentó hasta 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El aceite restante se extrajo en una mezcla de agua / acetato de etilo. La fase acuosa se

extrajo con acetato de etilo y toda la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se purificó sobre sílice (éter de petróleo 80 / acetato de etilo 20) para obtener el compuesto deseado (2,38 g);

MS: 355,1 (M+1).

Etapa 3: Al compuesto anterior (2,38 g) en dioxano (15 mL) se añadió cloruro de fenilacetilo (1,15 mL en 5 mL de dioxano) gota a gota. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Al aceite residual, se añadió agua helada y éter diisopropílico. El sólido precipitado (2,4 g) se filtró y se lavó con agua y éter diisopropílico. A este sólido en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió hexametildisilazano de potasio (40 L, 0,5 M en tolueno) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Los solventes se eliminaron a presión reducida. Al aceite residual, se añadieron agua y ácido acético (hasta pH 4). El sólido precipitado (1,77 g) se filtró y se lavó con agua;

MS: 427,1 (M+1);

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 12,09 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 3H), 7,37 (m, 9H), 3,78 (s, 3H).

Se pueden obtener los siguientes compuestos de modo similar:

Tabla I:

	R ¹	B ²	B ¹	R ²	MS
1	H	fenilo	1,4-fenileno	fenilo	396,1 (M+1)

2	H	2-metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
3	Cl	2-metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	460,0 (M+1)
4	H	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	412,1 (M+1)
5	Cl	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	446,0 (M+1)
6	H	2-fluorofenilo	1,4-fenileno	fenilo	414,0 (M+1)
7	H	2-metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	410,1 (M+1)
8	H	2-trifluoro- rometilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	464,1 (M+1)
9	H	3-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	412,1 (M+1)
10	H	3-fluorofenilo	1,4-fenileno	fenilo	414,0 (M+1)
11	H	3-metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	410,1 (M+1)
12	H	4-hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	412,0 (M+1)
13	H	4-fluorofenilo	1,4-fenileno	fenilo	414,0 (M+1)
14	H	4-metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	410,1 (M+1)
15	H	3-trifluoro- metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	464,0 (M+1)
16	H	4-trifluoro-	1,4-fenileno	fenilo	464,0

		metilfenilo			(M+1)
17	H	3-cianofenilo	1,4-fenileno	fenilo	421,0 (M+1)
18	H	3-trifluoro- metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	480,1 (M+1)
19	H	4-cianofenilo	1,4-fenileno	fenilo	421,1 (M+1)
20	H	4-metilsul- fonilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	474,1 (M+1)
21	H	4-fluoro-2- hidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	430,1 (M+1)
22	H	fenilo	1,4-fenileno	4- cianofenilo	419,0 (M+1)
23	H	4-flurofenilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	415,0 (M+1)
24	H	4-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	411,1 (M+1)
25	H	4-metoxicarbo- nilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	455,1 (M+1)
26	H	fenilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	397,1 (M+1)
27	H	3-furilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	387,1 (M+1)
28	H	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	413,1 (M+1)
29	H	4-hidroxifenilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	413,1 (M+1)
30	H	Piridin-4-ilo	1,4-fenileno	Piridin-4- ilo	398,1 (M+1)

31	H	2-hidroxifenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	413,0 (M+1)
32	H	2-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	415,1 (M+1)
33	H	3-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	415,1 (M+1)
34	H	4-fluorofenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	415,1 (M+1)
35	H	2-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	411,1 (M+1)
36	H	3-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	411,1 (M+1)
37	H	4-metilfenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	411,1 (M+1)
38	H	3-furilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	387,0 (M+1)
39	H	3-hidroximetil-fenilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	427,1 (M+1)
40	H	Piridin-3-ilo	1,4-fenileno	Piridin-3-ilo	398,1 (M+1)
41	H	2,4-dimetoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	456,1 (M+1)
42	H	4-fluoro-2-metoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	444,1 (M+1)
43	H	2,4-dihidroxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	428,0 (M+1)
44	H	3,5-dimetoxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	456,1 (M+1)
45	H	fenilo	2-metoksi-	fenilo	426,2

			1,4-fenileno		(M+1)
46	H	4-metilfenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	440,2 (M+1)
47	H	4-fluorofenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	444,1 (M+1)
48	H	4-hidroxifenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	442,1 (M+1)
49	H	2-hidroxifenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	442,1 (M+1)
50	H	4-metilfenilo	2-hidroxi- 1,4-fenileno	fenilo	426,2 (M+1)
51	H	4-hidroxifenilo	2-hidroxi- 1,4-fenileno	fenilo	428,1 (M+1)
52	H	4-carboxifenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	470,1 (M+1)
53	H	4-carboxifenilo	2-hidroxi- 1,4-fenileno	fenilo	456,1 (M+1)
54	H	2-metilfenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	440,1 (M+1)
55	H	3-hidroxime- tilfenilo	2-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	456,1 (M+1)
56	H	Piridin-3-ilo	3-metoksi- 1,4-fenileno	fenilo	427,1 (M+1)
57	H	Piridin-4-ilo	2-hidroxi- 1,4-fenileno	fenilo	413,1 (M+1)
58	H	3-hidroxime- tilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
59	H	4-hidroxime- tilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)

60	H	2-carboxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	440,0 (M+1)
61	H	3-carboxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	438,0 (M-1)
62	H	4-carboxifenilo	1,4-fenileno	fenilo	440,0 (M+1)
63	H	4-carboxifenilo	3-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	470,1 (M+1)
64	H	Piridin-4-ilo	1,4-fenileno	fenilo	397,1 (M+1)
65	H	Piridin-3-ilo	1,4-fenileno	fenilo	397,1 (M+1)
66	H	3-furano	1,4-fenileno	fenilo	386,0 (M+1)
67	H	4-metoxifenilo	1,3-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
68	H	2-metoxifenilo	1,3-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
69	H	3-metoxifenilo	1,3-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
70	H	4-hidroxime- tilfenilo	1,3-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
71	H	3-hidroxime- tilfenilo	1,3-fenileno	fenilo	426,1 (M+1)
72	H	1,3-benzo- dioxan-5-ilo	1,3-fenileno	fenilo	440,0 (M+1)
73	H	fenilo	1,3-fenileno	fenilo	396,0 (M+1)
74	H	3-hidroxifenilo	1,3-fenileno	fenilo	412,0

					(M+1)
75	H	4-hidroxifenilo	1,3-fenileno	fenilo	412,0 (M+1)
76	H	2-metoxifenilo	2,5- piridinileno	fenilo	427,1 (M+1)
77	H	fenilo	2,5- piridinileno	fenilo	397,1 (M+1)
78	H	2-hidroxifenilo	2,5- piridinileno	fenilo	413,1 (M+1)

Ensayos biológicos

- Actividad enzimática

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

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

Las actividades enzimáticas de AMPK se ensayaron usando tecnología A Delfia. Las actividades enzimáticas de AMPK se llevaron a cabo en placas de microtitulación (50 mM de buffer Hepes, pH 7,4 con 125 μ M de ATP, respectivamente) en presencia de un sustrato peptídico sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARA") y los activadores en diluciones seriales. Las reacciones se iniciaron por adición de AMPK (50-100 ng). Después de la mezcla, las placas se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se ensayó la actividad enzimática usando un anticuerpo anti-fosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporado en AMARAA.

N.º: número de la molécula

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

Los compuestos de la fórmula (I) en la tabla II son considerados como activadores directos de AMPK si la proporción es del 90% o más.

Tabla II:

N.º	Actividad		N.º	Actividad
1	130		31	143
2	158		32	159
3	111		33	147
4	126		34	165
5	138		35	161
6	191		36	156
7	141		37	168
9	120		38	145
10	153		39	147
11	150		40	162
12	139		42	107
13	206		43	139
14	176		45	120
16	101		46	124
17	116		47	118
19	217		48	264
20	206		50	421
21	187		51	384
22	152		52	219
23	163		53	376
24	191		55	160

25	154		56	143
26	258		57	243
27	199		58	111
28	246		59	128
29	213			
30	212			

Captación de glucosa en la musculatura

El músculo esquelético es el principal sitio de disposición de glucosa estimulado por insulina y la resistencia a la insulina en este tejido blanco fue considerado durante mucho tiempo como un factor de contribución en la patogénesis de diabetes de tipo 2 (T2D). En consecuencia, las rutas alternativas que estimulan la captación de glucosa en la musculatura esquelética independientemente de la señalización de insulina podría mejorar potencialmente el control glucémico en sujetos con T2D. A pesar de que el ejercicio estimula la captación de glucosa en la musculatura esquelética independientemente de la ruta de la insulina, los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo ampliamente elusivos.

El hallazgo de que el transporte de glucosa se puede incrementar en la musculatura esquelética aislada en respuesta a la contracción in vitro sugiere que las rutas de señalización producidas por la deficiencia energética celular interna son parcialmente responsables de la captación de la glucosa inducida por contracción. La AMPK es considerada un candidato atractivo de la captación de glucosa en la musculatura esquelética inducida por contracción porque se activa en paralelo con la elevación en AMP y una reducción

del almacenamiento de energía de creatina fosfato (Hubter C. A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266; 1997). Por otra parte, la activación inducida por AICAR de AMPK aumenta la captación de la glucosa (Merrill G. F. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273:E1107-E1112; 1997).

- Captación de glucosa en células H-2Kb (ensayo celular in vitro)

El siguiente ensayo celular permite la determinación del efecto de los activadores de AMPK como los compuestos de la fórmula (I) sobre la captación de la glucosa en un modelo de célula muscular.

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

Para la diferenciación en el músculo, las células cambiaron a condiciones de cultivo no permisivas (37 °C en ausencia de interferón- γ). Después de 3 días, se incubaron las células durante 4 horas en DMEM 1 g/l de medio de cultivo de glucosa con contenido de diferentes concentraciones de las moléculas ensayadas. Luego se midió la captación de glucosa incubando las células durante 10 min con 2-desoxi-D-[1,2 ^{3} H]glucosa radiorrotulada. Se terminó la captación de glucosa lavando rápidamente las placas 2 veces con NaCl al 0,9% helado. Las células se solubilizaron luego en NaOH 0,1 N durante 30 min. Se determinó la radiactividad por recuento por centelleo líquido.

N.º: número de la molécula

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

** concentración del compuesto (I) ≤10 micromolar

* concentración del compuesto (I) >10 micromolar

Tabla III

N.º	Actividad
1	*
2	*
3	**
4	*
6	*
7	*
9	*
11	*
20	*
22	*
35	*
36	*

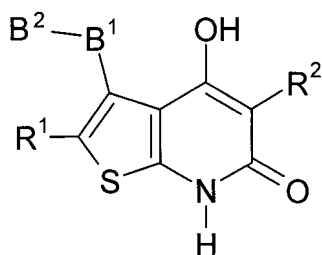
Los compuestos de la invención son capaces de incrementar la captación de glucosa en una línea celular muscular de nombre H-2Kb independientemente de la insulina.

Estos datos resultantes de un ensayo enzimático seguido de un ensayo celular muestran que los derivados de tienopiridona tal como se definen en la fórmula (I) son activadores de AMPK directos y estos compuestos son capaces de incrementar la captación de glucosa preferentemente en

células musculares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



fórmula (I)

en donde

R¹ denota H o Hal

R² denota fenilo, el cual puede ser sustituido por CN, o denota piridilo

B¹ denota 2,5-piridinil, 1,3- ó 1,4-fenileno, los cuales pueden ser sustituidos por grupos de metoxi o hidroxilo

B² denota furanilo, piridina-4-ilo, piridin-3-ilo, 1,3 - benzodioxan-5-ilo o fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, seleccionados entre hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, halógeno, metilo, trifluorometilo, ciano, metilsulfonilo, metoxycarbonilo o carboxi

y sus sales, farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo

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

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

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

4-hidroxi-5-fenil-3-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-cianobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilsulfonilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-bifenil-4-il-5-(4-cianofenil)-4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxilato de metilo,
3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-[4-(3-furil)fenil]-4-hidroxi-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-4-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-piridin-4-il-3-(4-piridin-4-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(2'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxi-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-5-piridin-3-il-3-(4-piridin-3-ilfenil)-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2',4'-dihidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3',5'-dimetoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-(4'-fluoro-2-metoxibifenil-4-il)-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

4-hidroxi-3-(4'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-hidroxi-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2-hidroxi-4'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2,4'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-2'-metoxibifenil-4-carboxílico,
ácido 2'-hidroxi-4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
4-hidroxi-3-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-hidroximetil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-[3-metoxi-4-piridin-3-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-2-carboxílico,
ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-3-carboxílico,
ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,

ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-3'-metoxibifenil-4-carboxílico,
4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-[4-(3-furil)fenil]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
3-bifenil-3-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(3'-hidroxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-3-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-[2-(2-metoxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

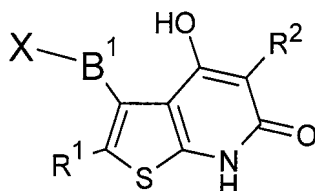
4-hidroxi-3-[2-(2-hidroxifenil)piridin-5-il]-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
seleccionado del grupo

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

4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-4-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 4-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Proceso para preparar compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque un compuesto de la fórmula (II)



fórmula (II)

en donde R^1 , R^2 y B^1 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X es Cl, Br o I,
 se hace reaccionar en una reacción de Suzuki con un derivado de ácido borónico $B^2-B(OH)_2$, en donde B^2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

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

5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1-3, y/o sus sales, farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.