



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad
División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134194-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:08:44

Tra. 11 PATENTEIYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 188

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-134194

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE TIENOPIRIDONAS COMO ACTIVADORES DE

PROTEINA QUINASA ACTIVADOS POR AMP (AMPK)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

DARMSTADT, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

CS-12-2010

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

do

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134194- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **MERCK PATENT GMBH**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt,
AlemaniaDomicilio: Darmstadt,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Daniel CRAVO

123, Avenue Jules Ferry,
F-78500 Sartrouville,
Francia

3. Sophie HALLAKOU-BOZEC

166 Avenue Henri Ginous,
F-92120 Montrouge,
Francia

2. Franck LEPIFRE

12 Rue Rameau,
F-91160 Longjumeau,
Francia

4. Christine CHARON

1 Chemin de la Justice,
F-91940 Gometz-le-Chatel,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/002606Fecha: 08 de abril de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/135580 A1Fecha: 12 de noviembre de 2009

6

Título (54)**DERIVADOS DE TIENOPIRIDONAS COMO ACTIVADORES DE PROTEÍNA
QUINASA ACTIVADOS POR AMP (AMPK)**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 333/038A61P 3/04
A61P 35/00
A61P 3/10

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐EP05 de mayo de 200808290423.6

9

Comprobante de pago No.: 10-88,019Fecha: 20 de octubre de 2010Comprobante de pago No.: 10-87,916Fecha: 20 de octubre de 2010Comprobante de pago No.: 10-89,775Fecha: 25 de octubre de 2010Comprobante de pago No.: 10-89,825Fecha: 25 de octubre de 2010

10

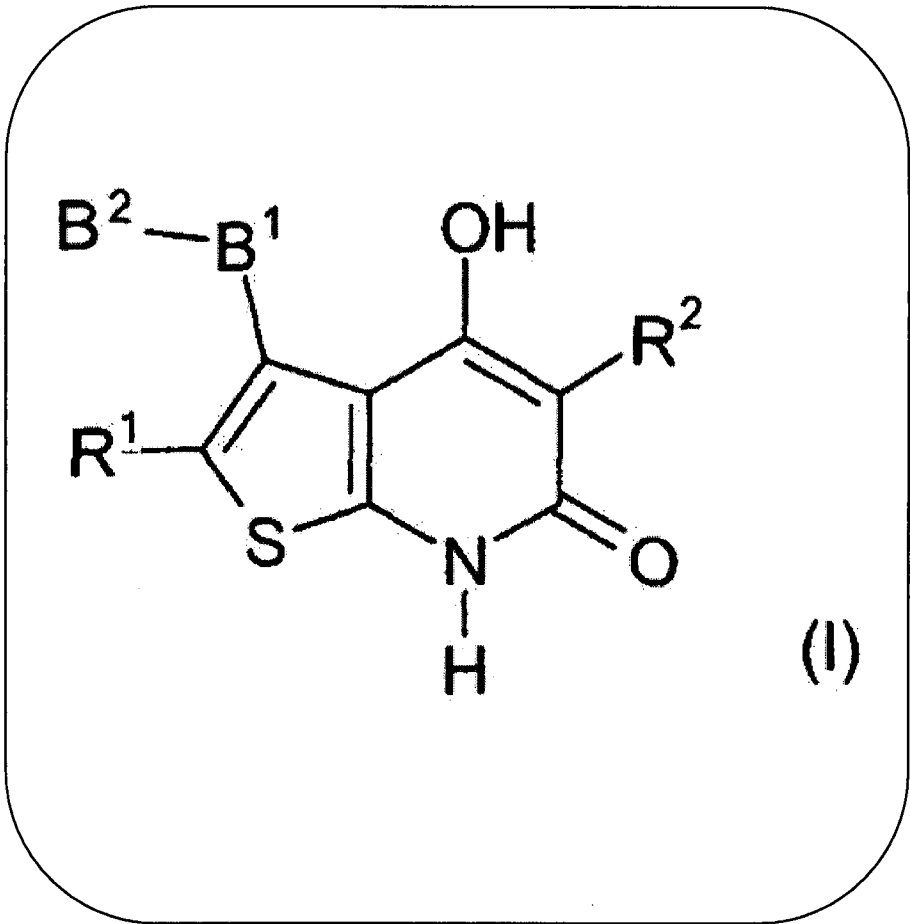
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$208.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/135580 A1

Descripción:

Páginas 53 en el idioma original

Páginas 83 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERCK PATENT GMBH

domiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293

Darmstadt, República Federal de Alemania

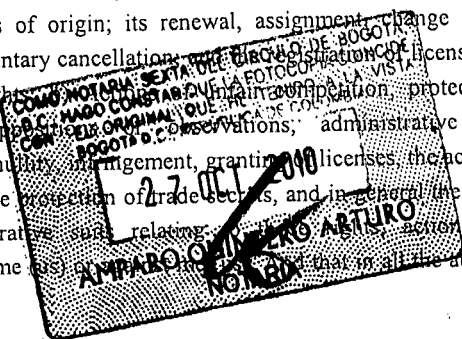
Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, interim measures, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to industrial property and in all the above matters instituted by me (us) or that in all the above matters



estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____

Firma

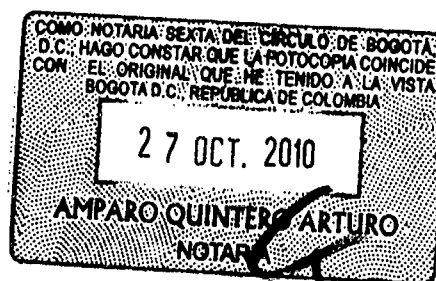
Signature

Merck Patent GmbH
i.V.

i.V.


Dr. Eiermann


Dr. Lang



7

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía MERCK PATENT GMBH sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de la República Federal de Alemania que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang is authentic, that the signatory currently acts in the position of Representatives of the company MERCK PATENT GMBH a company currently existing and organized under the laws of Germany that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany and that the signatory has the power to grant this document.

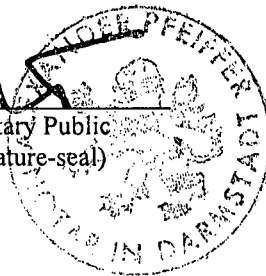
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005

El Notario Público
(Firma-sello)

The Notary Public
(Signature-seal)

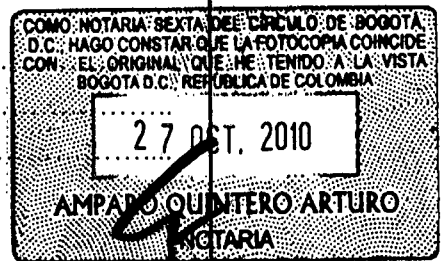


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- by
- No.
- Seal/stamp
- the
- Signature



I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at
Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) Mr. Dr. Volker Eiermann
- 2) Mr. Dr. Ulrich Lang

business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his
firm hat acted in the matter which is the subject of this instrument, except in
a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 14th day of November 2005



Alexander Pfeiffer
Pfeiffer -
notary Public

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Alexander Pfeiffer*

3. in seiner Eigenschaft als Notar

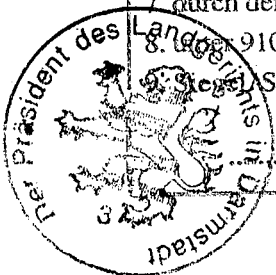
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stampel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt am 6. Nov. 2005

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. Land 910 E 2/1 - 1930/10



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER**.

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Lang

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

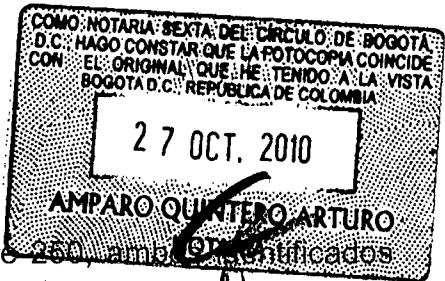
Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, otorgadas hoy en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia por

- 1. Sr. Dr. Volker Eiermann
- 2. Sr. Dr. Ulrich Lang

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, amb. Identificados con tarjeta de identidad de Alemania.



10

El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial. Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. **910 E 2/1 – 1930/05.**

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 02
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 OCT 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

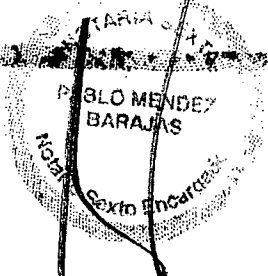
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Hana Elvira Martelo

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005

CODEX JURIS CIVILIS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 PM 45

Jefe de Legalizaciones,
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

396375
Hana Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 27 OCT. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

11

TRADUCCION OFICIAL No. 11059

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.



APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

5. en Darmstadt

6. el 16 de noviembre de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05

9. Sello

(sello redondo No.3, en tinta –

El Presidente del Tribunal Regional
de Darmstadt)

10. Firma

Fdo.: ilegible

Schichor

Vicepresidente

2005 NOV 16 15 03 00
SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA D.C.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de diciembre de 2005

C. 2013

LUZ ARRIAGA DE HENBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 M. Justicia
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA: SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Luiz Arriaga de
Herber
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 13 DIC 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 13 P 2:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

32063-
Amica
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **MERCK PATENT GMBH**

Poder conferido el : 14/11/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

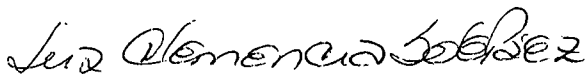


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

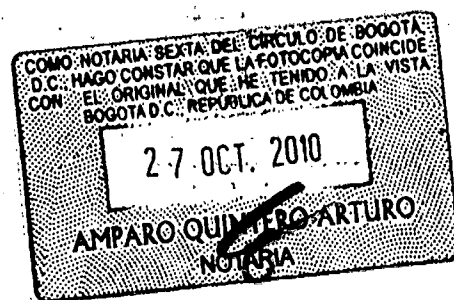
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecieron) *Emilio Penoso*
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de paz
Quien(es) exhibió(aron) le(s) C.C.
CC 438.019 TP 31.929
CC 35.456.344 TP 23.555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Penoso
Luz Clemencia Suarez



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ,
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
27 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 November 2009 (12.11.2009)



(10) International Publication Number
WO 2009/135580 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 333/38 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/002606

(22) International Filing Date:

8 April 2009 (08.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08290423.6 5 May 2008 (05.05.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CRAVO, Daniel** [FR/FR]; 123, Avenue Jules Ferry, F-78500 Sartrouville (FR). **LEPIFRE, Franck** [FR/FR]; 12 Rue Rameau, F-91160 Longjumeau (FR). **HALLAKOU-BOZEC, Sophie** [FR/FR]; 166 avenue Henri Ginous, F-92120 Montrouge (FR). **CHARON, Christine** [FR/FR]; 1 Chemin de la Justice, F-91940 Gometz-le-Chatel (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

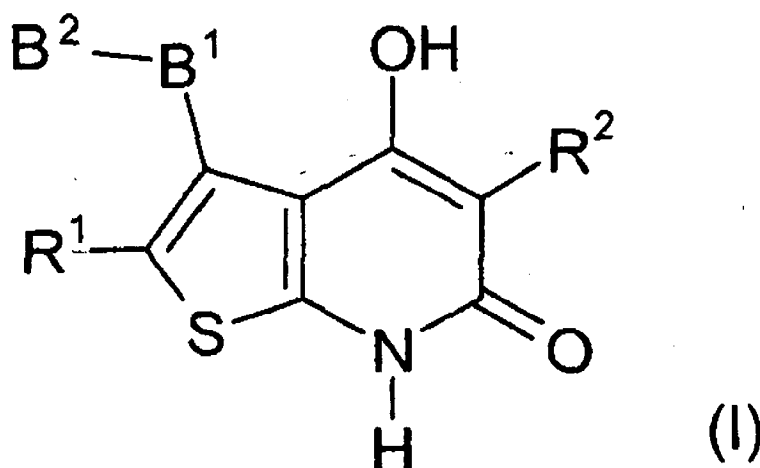
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: THIENOPYRIDONE DERIVATIVES AS AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE (AMPK) ACTIVATORS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R² and B¹, B² are as defined in claim 1, including pharmaceutical compositions thereof and for their use in the treatment and/or prevention of diseases and disorders modulated by AMP agonists. The invention is also directed to intermediates and to a method of preparation of compounds of formula (I).

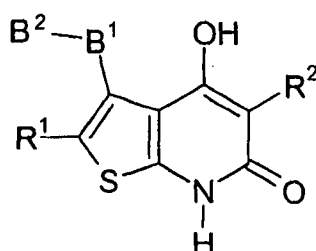
14

WO 2009/135580 A1

THIENOPYRIDONE DERIVATIVES AS AMP- ACTIVATED PROTEIN KINASE (AMPK) ACTIVATORS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to thienopyridone derivatives that are activators of AMPK-activated protein kinase (AMPK) of formula (I).



formula (I)

The invention also relates to the preparation and use of these thienopyridones in the treatment of disorders such as diabetes, metabolic syndrome, obesity, cancer, inflammation.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention had the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for the preparation of medicaments.

The present invention relates to compounds that are useful in the treatment and/or prevention of diseases such as diabetes, metabolic syndrome, obesity, cancer, inflammation.

Also provided are methods of treating diseases and disorders which can be treated by activating AMPK, comprising administering an effective amount of a compound of this invention.

The present invention therefore relates to compounds according to the invention as medicaments and/or medicament active ingredients in the treatment and/or prophylaxis of the said diseases and to the use of compounds according to the invention for the preparation of a pharmaceutical for the treatment and/or
5 prophylaxis of the said diseases and also to a process for the treatment of the said diseases which comprises the administration of one or more compounds according to the invention to a patient in need of such an administration.

Surprisingly we have found that thienopyridone derivatives activate AMPK;
10 therefore, these compounds are especially suitable for the prevention and treatment of diabetes, metabolic syndrome, obesity, cancer, inflammation. It has been found that the compounds according to the invention and salts thereof have very valuable pharmacological properties while being well tolerated. In particular, they exhibit AMPK activating effects.

15 The host or patient may belong to any mammal species, for example a primate species, particularly humans; rodents, including mice, rats and hamsters; rabbits; horses, cows, dogs, cats, etc. Animal models are of interest for experimental investigations, where they provide a model for the treatment of a
20 human disease.

AMPK is well established as a sensor and regulator of cellular energy homeostasis (Hardie D.G. and Hawley S.A; "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" Bioassays, 23, 1112, (2001), Kemp B.E. et
25 al. "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", Biochem; Soc. Transactions, 31, 162 (2003)). Allosteric activation of this kinase due to rising AMP levels occurs in states of cellular energy depletion. The resulting serine/Threonine phosphorylation of target enzymes leads to an adaptation of cellular metabolism to low energy state. The net effect of AMPK activation
30 induced changes is inhibition of ATP consuming processes and activation of ATP generating pathways, and therefore regeneration of ATP stores. Examples of AMPK substrates include acetyl-CoA carboxylase (ACC) and HMG-CoA –

17

reductase (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)). Phosphorylation and therefore inhibition of ACC leads to a decrease in fatty acid synthesis (ATP-consuming) and at the same time to an increase in fatty acid oxidation (ATP-generating). Phosphorylation and resulting inhibition of HMG-CoA-reductase leads to a decrease in cholesterol synthesis. Other substrates of AMPK include hormone sensitive lipase (Garton A. J. et al. 'phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by AMP-activated protein kinase; A possible antilipolytic mechanism', Eur. J. Biochem. 179, 249, (1989)), glycerol-3-phosphate acyltransferase (Muoio D. M. et al. "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", Biochem. J., 338, 783, (1999)), malonyl-CoA decarboxylase (Sarah A. K. et al., "activation of malonyl- CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator -D-ribofuranoside", J. Biol. Chem., 275, 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- 24279, (2000)).

AMPK is also implicated in the regulation of liver metabolism. Elevated glucose production by the liver is a major cause of fasting hyperglycemia in T2D (Saltiel et al., "new perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes, cell 10, 517-529 (2001)). Gluconeogenesis in the liver is regulated by multiple enzymes such as phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and glucose-6-phosphatase -G6Pase). Activation of AMPK suppresses the transcription of these genes in hepatoma cells (Lochhead et al, "5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside, mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase, Diabetes, 49,896-903 (2000)).

AMPK activation also down-regulates gluconeogenesis acting on some other genes expression. These effects may be due to its ability to down- regulate key transcription factors such as SREBP-1c (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. Clin. Invest., 108, 1167 (2001)), ChREBP (Kawaguchi T. et al., "mechanism for fatty acids sparing effect

on glucose induced transcription: regulation of carbohydrate response element binding protein by AMP-activated protein kinase" J. Biol. Chem. 277, 3829 involved in (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor-4 (2001)) or HNF-4 type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase" Diabetes, 50, 1515 (2001)) or by direct phosphorylation of transcriptional coactivators such as 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)) and TORC2.

AMPK is considered as an attractive candidate for contraction-induced skeletal muscle glucose uptake because it is activated in parallel with elevation in AMP and a reduction in creatine phosphate energy stores (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)). Furthermore, AICAR-induced activation of AMPK increases glucose uptake (Merrill et al. "AICA Riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273, E1107-E1112 (1997)) concomitantly with glucose transporter 4 (GLUT4) fusion with plasma membrane (Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, Diabetes, 48, 21667-1671 (1999)). Over expression of an kinase dead subunit in skeletal muscle abolishes AICAR, but partially impairs contraction-stimulated glucose uptake (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)). These findings suggest that additional pathways mediate contraction induced glucose uptake whereas it is apparent that AMPK mediates the effects of AICAR on glucose uptake.

Despite extensive study on upstream stimuli that activate AMPK, investigation on the downstream substrate(s) of AMPK-mediated glucose uptake is lacking. More recent reports revealed that Akt substrate of 160kDa (AS160) is an important substrate downstream of Akt that is involved in insulin-stimulated glucose uptake. In addition to insulin, contraction and activation of AMPK by

19

AICAR is associated with increased phosphorylation of AS160 in rodent skeletal muscle. Phosphorylation of AS160 is impaired or abolished in skeletal muscle from AMPK $\alpha 2$ knockout, $\alpha 3$ knockout, and $\alpha 2$ -kinase dead mice in response to AICAR treatment (Treeback et al. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, Diabetes (2006)). This corroborates findings of impaired AICAR-stimulated glucose uptake in skeletal muscle of these mice (Jorgensen S..B. et al. Knockout of the $\alpha 2$ but not $\alpha 1$ 5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 β -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, J. Biol. Chem. 279, 1070-1079 (2004)). Therefore, AS160 appeared to be a downstream target of AMPK in mediating glucose uptake in skeletal muscle.

Taken together all these metabolic effects provide evidence that AMPK suppresses liver gluconeogenesis and lipid production, while decreasing hepatic lipid deposition via increased lipid oxidation, thus improving the glucose and lipid profile in T2D.

More recently an involvement of AMPK in the regulation of not only cellular but also whole body energy metabolism has become apparent. It was shown that the adipocyte-derived hormone leptin leads to a stimulation of AMPK and therefore to an increase in fatty acid oxidation in skeletal muscle (Minokoshi Y. et al, "leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase", Nature, 415, 339 (2002)). Adiponectin another adipocyte derived hormone leading to improved carbohydrate and lipid metabolism, has been demonstrated to stimulated AMPK liver and skeletal muscle (Yamanauchi T. et al., "adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", Nature Medicine, 8, 1288, (2002)), Tomas E. et al., " Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation" PNAS, 99, 16309, (2002)). The activation of AMPK in these circumstances seems to be independent of increasing cellular AMP levels but rather due to phosphorylation by one or more yet to be identified upstream kinases.

Based on the knowledge of the above-mentioned consequences of AMPK activation, profound beneficial effects would be expected from in vivo activation of AMPK. In liver, decreased expression gluconeogenic enzymes would reduce hepatic glucose output and improve overall glucose homeostasis, and both
5 direct inhibition and/or reduced expression of key enzymes in lipid metabolism would increase glucose uptake and fatty acid oxidation with resulting improvement of glucose homeostasis and, due to a reduction in intra-myocyte triglyceride accumulation, to improved insulin action. Finally, the increase in energy expenditure should lead to a decrease in body weight. The combination
10 of these effects in the metabolic syndrome would be expected to significantly reduce the risk for acquiring cardiovascular diseases.

Several studies in rodents support this hypothesis (Bergeron R. et al. "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1(beta)-D-rifuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", Diabetes, 50, 1076 (2001),
15 Song S.M. et al., 5- aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", Diabetologia, 45, 56 (2002), Halseth A.E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", Biochem. and Biophys. Res. Comm., 294, 798 (2002), Buhl E. S. et al., " Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood
20 pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", Diabetes, 51, 2199 (2002)). Until recently most in vivo studies have relied on the AMPK activator AICAR, a cell permeable precursor of ZMP. ZMP acts as an intracellular AMP mimic and, when accumulated to high enough levels, is able
25 to stimulate AMPK activity (Corton J.M. et al. "5- aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", Eur. J. Biochem., 229, 558 (1995)). However, ZMP also acts as an AMP mimic in the regulation of other enzymes, and therefore not a specific AMPK activator (Musi N. and Goodyear L. J., "Targeting
30 the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", Current Drug Targets-immune, Endocrine and Metabolic Disorders, 2 119 (2002)). Several in vivo studies have demonstrated beneficial effects of both acute and

chronic AICAR administration in rodent models of obesity and type 2 diabetes (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboximide-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-
5 carboxamide ribonucleotide treatment improves glucose homeostasis in insulin resistant diabetic (ob/bo) mice" , Diabetologia, 45, 56, (2002), Halseth A.E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations" Biochem.Biophys. Res. Comm. 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., " Long-term AICAR administration reduces
10 metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", Diabetes, 51, 2199 (2002)). For example, 7 week AICAR administration in the obese Zucker (fa/fa) rat leads to a reduction in plasma triglycerides and free fatty acids, an increase in HDL cholesterol, and a normalisation of glucose metabolism as assessed by an oral glucose
15 tolerance test (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", Nature, 415, 339, -2002)). In both ob/ob and db/db mice, 8 day AICAR administration reduces blood glucose by 35% (Halseth A.E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", Biochem. Biophys. Res.
20 Comm., 294, 798 (2002)). In addition to AICAR, it was found that the diabetes drug metformin can activate AMPK in vivo at high concentrations (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. Clin. Invest., 108, 1167,(2001), Musi N. et al., " Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2
25 diabetes", Diabetes, 51, 2074, (2002)), although it has to be determined to what extent its antidiabetic action relies on this activation. As with leptin and adiponectin, the stimulatory effect of metformin is indirect via activation of an upstream kinase (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. Clin. Invest., 108, 1167, (2001)).
30 More recently, a small molecule AMPK activator have been described. This direct AMPK activator, named A-769662, a member of the Thienopyridone family in vivo induces a decrease in plasma glucose and triglycerides (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)).

5 In addition to pharmacologic intervention, several transgenic mouse models have been developed in the last years, and initial results are becoming available. Expression of dominant negative AMPK in skeletal muscle of transgenic mice has demonstrated the AICAR effect on stimulation of glucose transport is dependant of AMPK activation (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)), and therefore likely not caused by non-specific ZMP effects. Similar studies in other tissues will help to further define the consequences of AMPK activation. It is expected that pharmacologic activation of AMPK will have benefits in the metabolic syndrome with improved glucose and lipid metabolism and a reduction in body weight. To qualify a patient as having metabolic syndrome, three out of the five following criteria must be met: elevated blood pressure above 130/85mmHg, fasting blood glucose above 110mg/dl, abdominal obesity above 40" (men) or 35" (women) waist circumference, and blood lipid changes as defined by increase in triglycerides above 150mg/dl or decrease HDL cholesterol below 40mg/dl (men) or 50mg/dl (women). Therefore, the combined effects that may be achieved through activation of AMPK in a patient who qualifies as having metabolic syndrome would raise the interest of this target.

25 Stimulation of AMPK has been shown stimulate expression of uncoupling protein 3 (UCP3) skeletal muscle (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)) and might therefore be a way to prevent damage from reactive oxygen species. Endothelial NO synthase (eNOS) has been shown to be activated through AMPK mediated phosphorylation (Chen Z.-P. et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), therefore AMPK activation can be used to improve local circulatory systems.

AMPK has a role in regulating the mTOR pathway. mTOR is a serine/threonine kinase and is a key regulator of protein synthesis. To inhibit cell growth and protect cells from apoptosis induced by glucose starvation, AMPK

5 phosphorylates TSC2 at Thr-1227 and Ser-1345 increasing the activity of the TSC1 and TSC-2 complex to inhibit m-TOR. In addition, AMPK inhibits mTOR action by phosphorylation on Thr-2446. Thus, AMPK indirectly and directly inhibits the activity of mTOR to limit protein synthesis. AMPK may also be a therapeutic target for many cancers that have constitutive activation of the

10 PI3K-Akt signalling pathway. Treatment of various cancer cell lines by AICAR attenuated the cell proliferation both in vitro and in vivo studies (Giri R; R., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4- ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase (AMPK", J. Biol. Chem. (2005)). Two reports link the treatment of metformin with a lower

15 risk of cancer in diabetic patients (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", BMJ, 330,1304-1305, (2005))

The activation of AMPK by AICAR has been shown to reduce expression of the lipogenic enzymes FAS and ACC, resulting in suppression of proliferation in prostate cancer cells. Many cancer cells display a markedly increased rate of de

20 novo fatty acid synthesis correlated with high levels of FAS. Inhibition of FAS suppresses cancer cell proliferation and induces cell death. Thus, AMPK activation and inhibition of FAS activity is a clear target for pharmacological therapy of cancers.

In some publications it has been described that AICAR as an AMPK activator

25 exerts anti-inflammatory diseases. It has been observed that AICAR attenuates the production of proinflammatory cytokines and mediators (S. Giri et al. J. Neuroscience 2004, 24:479-487), AICAR in rat model and in vitro attenuates EAE progression by limiting infiltration of leucocytes across blood brain barrier (BBB) (N. Nath. Et al. J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad et al. J.

30 Neurosci Res. 2006, 84:614-625) and it has been suggested recently that AMPK activating agents act as anti-inflammatory agents and can hold a

therapeutic potential in Krabbe disease/twitcher disease (an inherited neurological disorder) (S.Giri et al. J. Neurochem. 2008, Mar 19).

PRIOR ART

5

US 5,602,144 discloses thienopyridone derivatives for the treatment of cerebral ischemia or schizophrenia.

US 7,119,205 discloses thienopyridones derivatives for the treatment useful for the treatment of diabetes, obesity as AMPK activators.

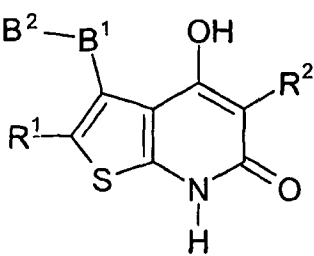
10

WO2007019914 discloses thienopyridone derivatives for the treatment useful for the treatment of diabetes, obesity as AMPK activators.

SUMMARY OF THE INVENTION

15

The invention relates to compounds of the formula (I)



formula (I)

in which :

20

R¹ denotes H, A, OA, OH, Hal, NO₂, COOA, COOH, CHO, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂, Ar or Het,

R² denote Ar or Het,

B¹ denotes Ar -diyl or Het-diyl,

B² denotes Ar or Het,

25

Ar denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂,

25

NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH and/or Het,

5 Het denotes a mono- or bicyclic unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA and/or CONA₂,

 A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by OH, F, Cl and/or Br, or denotes cycloalkyl having 3-7 C atoms,

10 Hal denotes F, Cl, Br or I, and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,

Some preferred compounds of formula (I) are the following :

15 3-biphenyl-4-yl- 4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
20 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
25 one,
 4-hydroxy-3-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 4-hydroxy-5-phenyl-3-(2'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
30 4-hydroxy-3-(3'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

76

- 3-(3'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(3'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
5 4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-10 6-one,
4-hydroxy-5-phenyl-3-(3'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-5-phenyl-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
15 3-(3'-cyanobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-5-phenyl-3-(4'-trifluoromethoxybiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one ,
3-(4'-cyanobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-20 one,
4-hydroxy-3-(4'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-(4'-fluoro-2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
25 3-biphenyl-4-yl-5-(4-cyanophenyl)-4-hydroxy-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
30 b]pyridin-6-one,
Methyl 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylate,

27

- 3-biphenyl-4-yl- 4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-[4-(3-furyl)phenyl]-4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-
one,
4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
5 b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)- 6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
10 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
3-(3'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
15 b]pyridin-6-one,
3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
20 4-hydroxy-3-(3'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-[4-(3-furyl)phenyl]-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-
25 one,
4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-
thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)- 6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
30 3-(2',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,

3-(4'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2',4'-dihydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

5 4-hydroxy-3-(3',5'-dimethoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

10 4-hydroxy-3-(4'-methyl-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

3-(4'-fluoro-2-methoxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-hydroxy-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

15 4-hydroxy-3-(2'-hydroxy-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2-hydroxy-4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

20 4-hydroxy-3-(2,4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)-2'-methoxybiphenyl-4-carboxylic acid,

2'-hydroxy-4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylic acid,

25 4-hydroxy-3-(2-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethyl-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

30 4-hydroxy-3-[3-methoxy-4-pyridin-3-ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-[2-hydroxy-4-pyridin-4ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

- 4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
5 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-2-carboxylic acid,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-3-carboxylic acid,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-
10 carboxylic acid,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)-3'-methoxybiphenyl-4-carboxylic acid,
4-hydroxy-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
15 4-hydroxy-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-[4-(3-furyl)phenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one ,
4-hydroxy-3-(4'-methoxybiphenyl-3-yl)- 5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
20 4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-3-yl)- 5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)- 5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
25 4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-[3-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
30 3-biphenyl-3-yl-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenyl)pyridin-5-yl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

5 4-hydroxy-3-(2-phenylpyridin-5-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-[2-(2-hydroxyphenyl)pyridin-5-yl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

A selection of these preferred compounds is

10 3-biphenyl-4-yl-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

15 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

20 3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

25 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

30 4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-[2-hydroxy-4-pyridin-4-ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one hydrochloride,

4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

5 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylic acid,

4-hydroxy-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

10 4-hydroxy-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2-phenylpyridin-5-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one.

A selection of these preferred compounds is

15 3-biphenyl-4-yl- 4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

20 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

25 3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

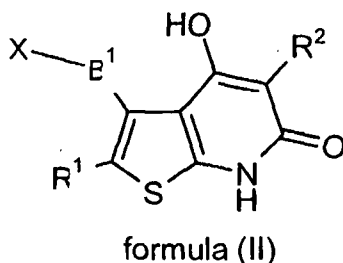
4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

30 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

- 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 5 4-hydroxy-3-[2-hydroxy-4-pyridin-4-ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 10 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylic acid,
 4-hydroxy-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 15 4-hydroxy-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
 4-hydroxy-3-(2-phenylpyridin-5-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one.

20 The invention relates to the compounds of the formula (I) and salts thereof and to a process for the preparation of compounds of the formula (I) according to Claims 1-11 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof,
 characterised in that a compound of the formula (II)

25



wherein R^1 , R^2 , B^1 have the meanings indicated in Claim 1,
and X denotes a halogen atom, Cl, Br, I, preferably Cl, Br atom,

is reacted with a boronic acid derivative $B^2-B(OH)_2$,

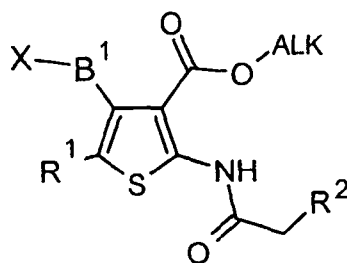
5 wherein B^2 is as defined in claim 1,

under Suzuki reaction conditions (Journal of organometallic chemistry, 1999, 576(1-2), 147-168 / Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (2nd Edition) (2002), 1, 591-598),

and/or a base or acid of the formula I is converted into one of its salts.

10

Compounds of the formula (II) are synthesized by a cyclisation reaction from compounds of formula (III) under basic condition

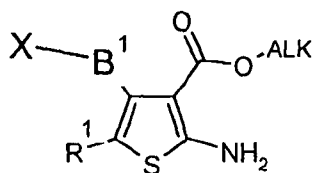


formula (III)

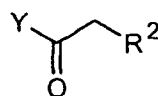
wherein R^1 , R^2 , B^1 have the meanings indicated in Claim 1,
and ALK denotes C_1-C_6 alkyl.

15

Compound of formula (IV), compound of formula (V) are starting materials of the chemical process



formula (V)



formula (IV)

20

wherein R^1 , R^2 , B^1 have the meanings indicated in Claim 1, ALK denotes C_1-C_6 alkyl and Y denotes OH or halogen with preferably Cl or Br.

The 2-aminothiophene starting compound (IV) is commercially available (chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim) or easily prepared by a person skilled in the Art by a Gewald reaction described in Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, page 333, 1999.

5

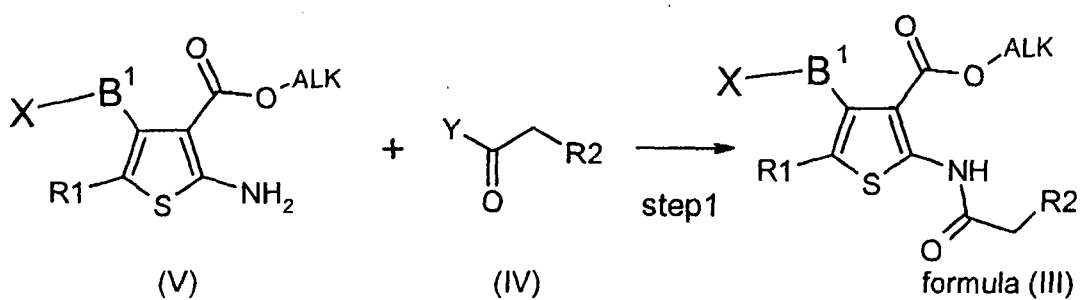
In the compounds of the formula IV, Y is preferably Cl, Br, I or a free or reactively modified OH group, such as, for example, an activated ester, an imidazolide or alkylsulfonyloxy having 1-6 carbon atoms (preferably methylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 carbon atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy), using of coupling agent as carbodiimidazole (CDI), Dicyclohexylcarbodiimine (DCC) preferably DCC. When the coupling agent is a carbodiimine, the preferred derivative is described in reference internet link (<http://chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>).

10

15

Compound of the formula (I) is manufactured in a three steps chemical process:

a) Step 1



20

The aminothiazole (V) reacts with compounds IV :

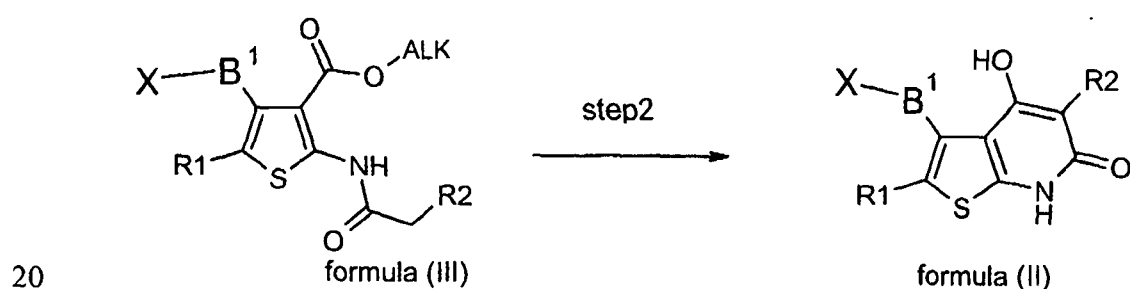
- is Y an halogene atome, preferably Cl, it is reacted in an inert solvent as tetrahydrofurane, dioxane, preferably dioxane from zero to 100 degree for 5 minutes to 24 hour to prepare compounds of formula (III).
- Is Y is an OH, it is reacted in an non protic solvent as tetrahydrofurane, dioxane, preferably tetrahydrofurane with a condensation agent as

25

carbodiimidazole, dichlorhexylcarbodiimine (DCC) preferably DCC at zero to solvent reflux temperature for 15 minutes to 24 h preferably at room temperature at solvent reflux overnight.

5 Suitable inert solvents are, for example, hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, 10 tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide or dimethylformamide (DMF); nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); carbon disulfide; carboxylic 15 acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents.

b) Step 2

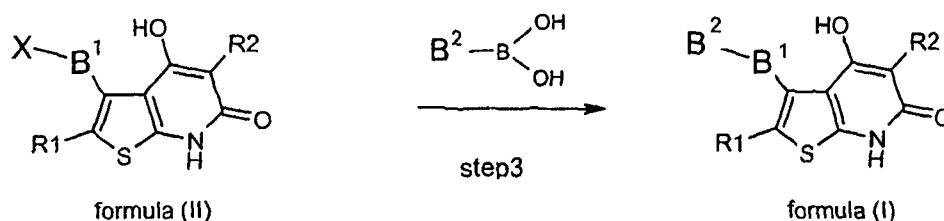


25 Compound of formula (III) is then cyclised under basic condition to synthesise compound of formula (II) by a cyclisation reaction using a base as for example hexamethyldisilylazane, a potassium- or sodium salt, e.g. sodium- or potassium tertioamylate, sodium ethylate with preferably use of hexamethyldisylazide in an inert solvent, preferably in tetrahydrofurane, dioxane, toluene at 20°C to

150°C preferably at room temperature for 30 minutes to 24 hours and more preferably from 30 minutes to 1 hour.

Suitable inert solvents are, for example, hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide or dimethylformamide (DMF); nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); carbon disulfide; carboxylic acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents.

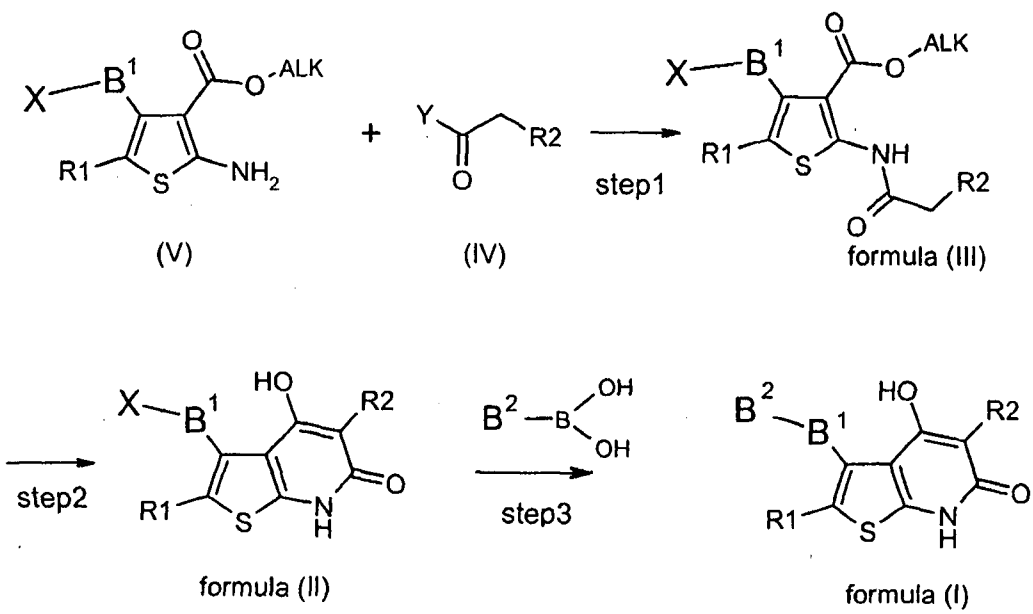
c) Step 3



Compound of formula (I) is manufactured by a Suzuki reaction using a boronic acid derivative as for example an aryl boronic acid in presence of base preferably a carbonate salt and more preferably a cesium carbonate in presence of palladium catalyst such as palladium tetrakis (triphenyl phosphine) under inert atmosphere in a mixture of solvents such as polar aprotic solvent / inert solvent / protic solvent / water. The combination of solvent is preferably dimethylformamide / toluene / ethanol / water with 10/1/6/3 ratio or 25/2.6/15/7.5

at 20 degree to solvent reflux temperature for one hour to 48 hours, preferably 6 h to 24 h.

The three steps chemical process is summerized in scheme 1



The invention also relates to the racemic forms, tautomeric forms, enantiomers, diastereoisomers, epimers and organic or mineral salts of the compounds of the general formula (I), as well as their crystalline forms, including their polymorphic forms and the polymorphic forms of the compounds of formula (I).

The present invention is directed not only to racemic mixtures of these compounds, but also to individual stereoisomers and/or diastereoisomers thereof as well or as mixtures of these in all proportions.

The invention also relates to the stereoisomers (including E, Z isomers) and the hydrates and solvates of these compounds. Solvates of the compounds are taken to mean adductions of inert solvent molecules onto the compounds which form owing to their mutual attractive force. Solvates are, for example, mono- or dihydrates or alcoholates.

Pharmaceutically usable derivatives is taken to mean, for example, the salts of the compounds according to the invention and also so-called prodrug compounds.

Prodrug derivatives is taken to mean compounds of the formula I which have been modified, with, for example, alkyl or acyl groups, sugars or oligopeptides and which are rapidly cleaved in the organism to form the active compounds according to the invention.

5 These also include biodegradable polymer derivatives of the compounds according to the invention, as is described, for example, in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

The term "prodrug" as used herein refers to any compound that when administered to a biological system generates the "drug" substance (a
10 biologically active compound) as a result of spontaneous chemical reaction(s), enzyme catalyzed chemical reaction(s), and/or metabolic chemical reaction(s).

The expression "effective amount" means the amount of a medicament or pharmaceutical active ingredient which causes a biological or medical response
15 which is sought or aimed at, for example by a researcher or physician, in a tissue, system, animal or human.

In addition, the expression "therapeutically effective amount" means an amount which, compared with a corresponding subject who has not received this amount, has the following consequence:

20 improved treatment, healing, prevention or elimination of a disease, syndrome, condition, complaint, disorder or prevention of side effects or also the reduction in the progress of a disease, condition, disorder or side effects or also the reduction in the progress of a disease, condition or disorder.

The expression "therapeutically effective amount" also encompasses the
25 amounts which are effective for increasing normal physiological function.

The invention also relates to mixtures of the compounds of the formula I according to the invention, for example mixtures of two diastereomers, for example in the ratio 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 or 1:1000.

30 These are particularly preferably mixtures of stereoisomeric compounds.

For all radicals which occur more than once, their meanings are independent of one another.

Above and below, the radicals and parameters R^1 , R^2 , R^3 , have the meanings indicated for the formula I, unless expressly indicated otherwise.

5

A denotes alkyl, is unbranched (linear) or branched, and has 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 C atoms. A preferably denotes methyl, furthermore ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, further preferably, for example, trifluoromethyl.

10

A very particularly preferably denotes alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 C atoms, preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or 1,1,1-trifluoroethyl.

15

Moreover, A preferably denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by OH, F and/or Cl.

Cycloalkyl preferably denotes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

20

R^1 preferably denotes H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ or phenyl.

R^2 preferably denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ and/or SO₂A

25

or denotes Het.

B^1 is Ar-diyl, denotes 1,2 phenylene or 1,3 phenylene or 1,4 phenylene group which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetrasubstituted by A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ and/or SO₂A.

30

Preferably B^1 denotes 1,4 phenylene which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetrasubstituted by A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂

and/or SO₂A ; B¹ also denotes Het-diyl which preferably means unsubstituted Het-diyl most preferably 2,5 pyridyl.

B² preferably denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, ,
5 COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ and/or SO₂A
or denotes Het.

Ar denotes, for example, phenyl, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m-
or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-,
m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-aminophenyl, o-, m-
10 or p-(N-methylamino)phenyl, o-, m- or p-(N-methylaminocarbonyl)phenyl, o-, m-
or p-acetamidophenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-,
m- or p-ethoxycarbonylphenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylamino)phenyl, o-, m- or
p-(N,N-dimethylaminocarbonyl)phenyl, o-, m- or p-(N-ethylamino)phenyl, o-, m-
or p-(N,N-diethylamino)phenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromo-
15 phenyl, o-, m- or p- chlorophenyl, o-, m- or p-(methylsulfonamido)phenyl, o-, m-
or p-(methylsulfonyl)phenyl, o-, m- or p-cyanophenyl, o-, m- or p-ureidophenyl,
o-, m- or p-formylphenyl, o-, m- or p-acetylphenyl, o-, m- or p-aminosulfonyl-
phenyl, o-, m- or p-carboxyphenyl, o-, m- or p-carboxymethylphenyl, o-, m- or
p-carboxymethoxyphenyl, further preferably 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-di-
20 fluorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dichlorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-,
2,6-, 3,4- or 3,5-dibromophenyl, 2,4- or 2,5-dinitrophenyl, 2,5- or 3,4-dimethoxy-
phenyl, 3-nitro-4-chlorophenyl, 3-amino-4-chloro-, 2-amino-3-chloro-, 2-amino-
4-chloro-, 2-amino-5-chloro- or 2-amino-6-chlorophenyl, 2-nitro-4-N,N-dimethyl-
amino- or 3-nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-,
25 2,3,6-, 2,4,6- or 3,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 2-hydroxy-3,5-
dichlorophenyl, p-iodophenyl, 3,6-dichloro-4-aminophenyl, 4-fluoro-3-
chlorophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromophenyl, 3-bromo-6-
methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl,
3-fluoro-4-methoxyphenyl, 3-amino-6-methylphenyl, 3-chloro-4-
30 acetamidophenyl or 2,5-dimethyl-4-chlorophenyl.

Irrespective of further substitutions, Het denotes, for example, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, furthermore preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or 5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 4- or 5-isoindolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7- benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8--innolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl, 5- or 6-quinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-2H-benzo-1,4-oxazinyl, further preferably 1,3-benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl or 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl.

The heterocyclic radicals can also be partially or fully hydrogenated.

Het can thus also denote, for example, 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- or 5-furyl, tetrahydro-2- or -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl, tetrahydro-2- or -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- or -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- or -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- or -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, tetrahydro-2-, -3- or -4-pyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxan-2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- or -5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-isoquinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8- 3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-oxazinyl, further preferably 2,3-methylenedioxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 2,3-ethylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, 3,4-(difluoromethylenedioxy)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- or 6-yl, 2,3-(2-

oxomethylenedioxy)phenyl or also 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- or -7-yl, furthermore preferably 2,3-dihydrobenzofuranyl or 2,3-dihydro-2-oxofuranyl.

Het preferably denotes a mono- or bicyclic aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms,

Most preferably Het denotes pyridyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzimidazolyl or indazolyl.

Accordingly, the invention relates, in particular, to the compounds of the formula (I) in which at least one of the said radicals has one of the preferred meanings indicated above. Some preferred groups of compounds may be expressed by the following sub-formulae Ia to Ih, which conform to the formula I and in which the radicals not designated in greater detail have the meaning indicated for the formula I, but in which

in Ia R^1 denotes H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ or phenyl;

in Ib R^2 denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ and/or SO₂A;

in Ic B^1 denotes Ar -diyl which said compound is 1,2 phenylene or 1,3 phenylene or 1,4 phenylene group, which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetrasubstituted by A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ and/or SO₂A;

in Id B^2 denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ and/or C(=NH)NHOH;

in le Het denotes a mono- or bicyclic aromatic heterocycle having 1 to 4
N, O and/or S atoms;

5 in lf Het denotes pyridyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, imidazolyl,
pyrazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thienyl,
triazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzimidazolyl or indazolyl;

10 in lg A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in
which 1-7 H atoms may be replaced by OH, F, Cl and/or Br;

in lh R¹ denotes H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂,
CN, SO₂A, SO₂NH₂ or phenyl ;

15 R² denotes phenyl, naphthyl each of which is unsubstituted or
mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, ,
COOA,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers
thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20 Accordingly, the invention relates, in particular, to the compounds of the formula
I in which at least one of the said radicals has one of the preferred meanings
indicated above. Some preferred groups of compounds may be expressed by
the following sub-formulae Ia to Ih, which conform to the formula I and in which
the radicals not designated in greater detail have the meaning indicated for the
25 formula I, but in which

30 The compounds of the present invention may be prepared in a number of
methods well known to those skilled in the art, including, but not limited to those
described below, or through modifications of these methods by applying
standard techniques known to those skilled in the art of organic synthesis. All
processes disclosed in association with the present invention are contemplated

44

to be practiced on any scale, including milligram, gram, multigram, kilogram, multikilogram or commercial industrial scale.

It will be appreciated that the compounds of the present invention may contain one or more asymmetrically substituted carbon atoms, and may be isolated in optically active or racemic forms. Thus, all chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated. It is well known in the art how to prepare such optically active forms. For example, mixtures of stereoisomers may be separated by standard techniques including, but not limited to, resolution of racemic forms, normal, reverse-phase, and chiral chromatography, preferential salt formation, recrystallization, and the like, or by chiral synthesis either from active starting materials or by deliberate chiral synthesis of target centers.

In the reactions described hereinafter, it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Some reactions may be carried out in the presence of a base. There is no particular restriction on the nature of the base to be used in this reaction, and any base conventionally used in reactions of this type may equally be used here, provided that it has no adverse effect on other parts of the molecule. Examples of suitable bases include: sodium hydroxide, potassium carbonate, potassium tertibutylate, sodium tertioamylate, triethylamine, potassium hexamethyldisilazide, alkali metal hydrides, such as sodium hydride and potassium hydride; alkyllithium compounds, such as methyllithium and butyllithium; and alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide and sodium ethoxide.

Usually, reactions are carried out in a suitable solvent. A variety of solvents may be used, provided that it has no adverse effect on the reaction or on the reagents involved. Examples of suitable solvents include: hydrocarbons, which

45

may be aromatic, aliphatic or cycloaliphatic hydrocarbons, such as hexane, cyclohexane, benzene, toluene and xylene; amides, such as dimethylformamide; alcohols such as ethanol and methanol and ethers, such as diethyl ether, dioxane and tetrahydrofuran.

5 The reactions can take place over a wide range of temperatures. In general, we find it convenient to carry out the reaction at a temperature of from 0°C to 150°C (more preferably from about room temperature to 100°C). The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents. However, provided that the
10 reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from 3 hours to 20 hours is preferred.

 The compound thus prepared may be recovered from the reaction mixture by conventional means. For example, the compounds may be recovered by distilling off the solvent from the reaction mixture or, if necessary, after distilling off the
15 solvent from the reaction mixture, pouring the residue into water followed by extraction with a water-immiscible organic solvent and distilling off the solvent from the extract. Additionally, the product can, if desired, be further purified by various well-known techniques, such as recrystallization, reprecipitation or the various chromatography techniques, notably column chromatography or preparative thin
20 layer chromatography.

Pharmaceutical salts and other forms

 The said compounds according to the invention can be used in their final non-salt form. On the other hand, the present invention also encompasses the use of these compounds in the form of their pharmaceutically acceptable salts,
25 which can be derived from various organic and inorganic acids and bases by procedures known in the art. Pharmaceutically acceptable salt forms of the compounds of the formula I are for the most part prepared by conventional methods. If the compound of the formula I contains a carboxyl group, one of its suitable salts can be formed by reacting the compound with a suitable base to
30 give the corresponding base-addition salt. Such bases are, for example, alkali metal hydroxides, including potassium hydroxide, sodium hydroxide and lithium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides, such as barium hydroxide and

calcium hydroxide; alkali metal alkoxides, for example potassium ethoxide and sodium propoxide; and various organic bases, such as piperidine, diethanolamine and N-methylglutamine. The aluminium salts of the compounds of the formula I are likewise included. In the case of certain compounds of the formula I, acid-addition salts can be formed by treating these compounds with pharmaceutically acceptable organic and inorganic acids, for example hydrogen halides, such as hydrogen chloride, hydrogen bromide or hydrogen iodide, other mineral acids and corresponding salts thereof, such as sulfate, nitrate or phosphate and the like, and alkyl- and monoarylsulfonates, such as ethanesulfonate, toluenesulfonate and benzenesulfonate, and other organic acids and corresponding salts thereof, such as acetate, trifluoroacetate, tartrate, maleate, succinate, citrate, benzoate, salicylate, ascorbate and the like. Accordingly, pharmaceutically acceptable acid-addition salts of the compounds of the formula I include the following: acetate, adipate, alginate, arginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, bisulfite, bromide, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, galacterate (from mucic acid), galacturonate, glucoheptanoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, iodide, isethionate, isobutyrate, lactate, lactobionate, malate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulfonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, palmoate, pectinate, persulfate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, phthalate, but this does not represent a restriction.

Furthermore, the base salts of the compounds according to the invention include aluminium, ammonium, calcium, copper, iron(III), iron(II), lithium, magnesium, manganese(III), manganese(II), potassium, sodium and zinc salts, but this is not intended to represent a restriction. Of the above-mentioned salts, preference is given to ammonium; the alkali metal salts sodium and potassium,

and the alkaline earth metal salts calcium and magnesium. Salts of the compounds of the formula I which are derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary and tertiary amines, substituted amines, also including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchanger resins, for example arginine, betaine, caffeine, chloroprocaine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine (benzathine), dicyclohexylamine, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lidocaine, lysine, meglumine, N-methyl-D-glucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine and tris(hydroxymethyl)methylamine (tromethamine), but this is not intended to represent a restriction.

Compounds of the present invention which contain basic nitrogen-containing groups can be quaternised using agents such as (C₁-C₄)alkyl halides, for example methyl, ethyl, isopropyl and tert-butyl chloride, bromide and iodide; di(C₁-C₄)alkyl sulfates, for example dimethyl, diethyl and diamyl sulfate; (C₁₀-C₁₈)alkyl halides, for example decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chloride, bromide and iodide; and aryl(C₁-C₄)alkyl halides, for example benzyl chloride and phenethyl bromide. Both water- and oil-soluble compounds according to the invention can be prepared using such salts.

The above-mentioned pharmaceutical salts which are preferred include acetate, trifluoroacetate, besylate, citrate, fumarate, gluconate, hemisuccinate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, isethionate, mandelate, meglumine, nitrate, oleate, phosphonate, pivalate, sodium phosphate, stearate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiomalate, tosylate and tromethamine, but this is not intended to represent a restriction.

The acid-addition salts of basic compounds of the formula I are prepared by bringing the free base form into contact with a sufficient amount of the desired acid, causing the formation of the salt in a conventional manner. The free base can be regenerated by bringing the salt form into contact with a base and isolating the free base in a conventional manner. The free base forms differ in a certain respect from the corresponding salt forms thereof with respect to certain physical properties, such as solubility in polar solvents; for the purposes of the invention, however, the salts otherwise correspond to the respective free base forms thereof.

As mentioned, the pharmaceutically acceptable base-addition salts of the compounds of the formula I are formed with metals or amines, such as alkali metals and alkaline earth metals or organic amines. Preferred metals are sodium, potassium, magnesium and calcium. Preferred organic amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methyl-D-glucamine and procaine.

The base-addition salts of acidic compounds according to the invention are prepared by bringing the free acid form into contact with a sufficient amount of the desired base, causing the formation of the salt in a conventional manner. The free acid can be regenerated by bringing the salt form into contact with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ in a certain respect from the corresponding salt forms thereof with respect to certain physical properties, such as solubility in polar solvents; for the purposes of the invention, however, the salts otherwise correspond to the respective free acid forms thereof.

If a compound according to the invention contains more than one group which is capable of forming pharmaceutically acceptable salts of this type, the invention also encompasses multiple salts. Typical multiple salt forms include, for example, bitartrate, diacetate, difumarate, dimeglumine, diphosphate, disodium and trihydrochloride, but this is not intended to represent a restriction.

49

With regard to that stated above, it can be seen that the expression "pharmaceutically acceptable salt" in the present connection is taken to mean an active ingredient which comprises a compound of the formula I in the form of one of its salts, in particular if this salt form imparts improved pharmacokinetic properties on the active ingredient compared with the free form of the active ingredient or any other salt form of the active ingredient used earlier. The pharmaceutically acceptable salt form of the active ingredient can also provide this active ingredient for the first time with a desired pharmacokinetic property which it did not have earlier and can even have a positive influence on the pharmacodynamics of this active ingredient with respect to its therapeutic efficacy in the body.

Compounds of the formula I according to the invention may be chiral owing to their molecular structure and may accordingly occur in various enantiomeric forms. They can therefore exist in racemic or in optically active form.

Since the pharmaceutical activity of the racemates or stereoisomers of the compounds according to the invention may differ, it may be desirable to use the enantiomers. In these cases, the end product or even the intermediates can be separated into enantiomeric compounds by chemical or physical measures known to the person skilled in the art or even employed as such in the synthesis.

In the case of racemic amines, diastereoisomers are formed from the mixture by reaction with an optically active resolving agent. Examples of suitable resolving agents are optically active acids, such as the R and S forms of tartaric acid, diacetyltartaric acid, dibenzoyltartaric acid, mandelic acid, malic acid, lactic acid, suitably N-protected amino acids (for example N-benzoylproline or N-benzenesulfonylproline), or the various optically active camphorsulfonic acids. Also advantageous is chromatographic enantiomer resolution with the aid of an optically active resolving agent (for example dinitrobenzoylphenylglycine, cellulose triacetate or other derivatives of carbohydrates or chirally derivatised

methacrylate polymers immobilised on silica gel). Suitable eluents for this purpose are aqueous or alcoholic solvent mixtures, such as, for example, hexane/isopropanol/ acetonitrile, for example in the ratio 82:15:3.

For chiral resolution of the racemates following acids and amines can be used:

5 As examples, the following chiral acids can be used : (+)-D-di-O-benzoyltartaric acid, (-)-L-di-O-benzoyltartaric acid, (-)-L-di-O,O'-p-toluyyl-L- tartaric acid, (+)-D-di-O,O'-p-toluyyl-L-tartaric acid, (R)-(+)-malic acid, (S)-(-)-malic acid, (+)-camphoric acid, (-)-camphoric acid, R-(-)1,1'-binaphtalen-2,2'-diyl hydrogenophosphonic, (+)-camphanic acid, (-)-camphanic acid, (S)-(+)-2-phenylpropionic acid, (R)-(+)-2-phenylpropionic acid, D-(-)-mandelic acid, L-(+)-mandelic acid, D-tartaric acid, L-tartaric acid, or any mixture of them.

10 As examples, the following chiral amines can be used: quinine, brucine, (S)-1-(benzyloxymethyl)propylamine (III), (-)-ephedrine, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4-tetramethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidine, (R)-1-phenyl-2-p-tolyethylamine, (S)-phenylglycinol, (-)-N-methylephedrine, (+)-(2S,3R)-4-dimethylamino-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanol, (S)-phenylglycinol, (S)-α-methylbenzylamine or any mixture of them.

20 The invention furthermore relates to the use of the compounds and/or physiologically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament (pharmaceutical composition), in particular by non-chemical methods. They can be converted into a suitable dosage form here together with at least one solid, liquid and/or semi-liquid excipient or adjuvant and, if desired, in combination with one or more further active ingredients.

25 The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound according to the invention and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

30 Pharmaceutical formulations can be administered in the form of dosage units which comprise a predetermined amount of active ingredient per dosage unit.

Such a unit can comprise, for example, 0.5 mg to 1 g, preferably 1 mg to 700 mg, particularly preferably 5 mg to 100 mg, of a compound according to the invention, depending on the disease condition treated, the method of administration and the age, weight and condition of the patient, or
5 pharmaceutical formulations can be administered in the form of dosage units which comprise a predetermined amount of active ingredient per dosage unit. Preferred dosage unit formulations are those which comprise a daily dose or part-dose, as indicated above, or a corresponding fraction thereof of an active ingredient. Furthermore, pharmaceutical formulations of this type can be
10 prepared using a process which is generally known in the pharmaceutical art.

Pharmaceutical formulations can be adapted for administration via any desired suitable method, for example by oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual or transdermal), vaginal or parenteral
15 (including subcutaneous, intramuscular, intravenous or intradermal) methods. Such formulations can be prepared using all processes known in the pharmaceutical art by, for example, combining the active ingredient with the excipient(s) or adjuvant(s).

20 Pharmaceutical formulations adapted for oral administration can be administered as separate units, such as, for example, capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or foam foods; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.

25 Thus, for example, in the case of oral administration in the form of a tablet or capsule, the active-ingredient component can be combined with an oral, non-toxic and pharmaceutically acceptable inert excipient, such as, for example, ethanol, glycerol, water and the like. Powders are prepared by comminuting the
30 compound to a suitable fine size and mixing it with a pharmaceutical excipient comminuted in a similar manner, such as, for example, an edible carbohydrate,

such as, for example, starch or mannitol. A flavour, preservative, dispersant and dye may likewise be present.

5 Capsules are produced by preparing a powder mixture as described above and filling shaped gelatine shells therewith. Glidants and lubricants, such as, for example, highly disperse silicic acid, talc, magnesium stearate, calcium stearate or polyethylene glycol in solid form, can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrant or solubiliser, such as, for example, agar-
10 agar, calcium carbonate or sodium carbonate, may likewise be added in order to improve the availability of the medicament after the capsule has been taken.

In addition, if desired or necessary, suitable binders, lubricants and disintegrants as well as dyes can likewise be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatine, natural sugars, such as, for example, glucose
15 or beta-lactose, sweeteners made from maize, natural and synthetic rubber, such as, for example, acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. The lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and
20 the like. The disintegrants include, without being restricted thereto, starch, methylcellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. The tablets are formulated by, for example, preparing a powder mixture, granulating or dry-pressing the mixture, adding a lubricant and a disintegrant and pressing the entire mixture to give tablets. A powder mixture is prepared by mixing the
25 compound comminuted in a suitable manner with a diluent or a base, as described above, and optionally with a binder, such as, for example, carboxymethylcellulose, an alginate, gelatine or polyvinylpyrrolidone, a dissolution retardant, such as, for example, paraffin, an absorption accelerator, such as, for example, a quaternary salt, and/or an absorbent, such as, for
30 example, bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting it with a binder, such as, for example, syrup, starch paste, acacia mucilage or solutions of cellulose or polymer materials and pressing it

53

through a sieve. As an alternative to granulation, the powder mixture can be run through a tableting machine, giving lumps of non-uniform shape which are broken up to form granules. The granules can be lubricated by addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil in order to prevent sticking to the tablet casting moulds. The lubricated mixture is then pressed to give tablets. The compounds according to the invention can also be combined with a free-flowing inert excipient and then pressed directly to give tablets without carrying out the granulation or dry-pressing steps. A transparent or opaque protective layer consisting of a shellac sealing layer, a layer of sugar or polymer material and a gloss layer of wax may be present. Dyes can be added to these coatings in order to be able to differentiate between different dosage units.

Oral liquids, such as, for example, solution, syrups and elixirs, can be prepared in the form of dosage units so that a given quantity comprises a prespecified amount of the compounds. Syrups can be prepared by dissolving the compound in an aqueous solution with a suitable flavour, while elixirs are prepared using a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersion of the compound in a non-toxic vehicle. Solubilisers and emulsifiers, such as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavour additives, such as, for example, peppermint oil or natural sweeteners or saccharin, or other artificial sweeteners and the like, can likewise be added.

The dosage unit formulations for oral administration can, if desired, be encapsulated in microcapsules. The formulation can also be prepared in such a way that the release is extended or retarded, such as, for example, by coating or embedding of particulate material in polymers, wax and the like.

The compounds according to the invention and salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as, for example, small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed

from various phospholipids, such as, for example, cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

5 The compounds according to the invention and the salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can also be delivered using monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds can also be coupled to soluble polymers as targeted medicament carriers. Such polymers may encompass polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamidophenol, polyhydroxy-ethylaspartamidophenol or polyethylene oxide polylysine, substituted by
10 palmitoyl radicals. The compounds may furthermore be coupled to a class of biodegradable polymers which are suitable for achieving controlled release of a medicament, for example polylactic acid, poly-epsilon-caprolactone, polyhydroxybutyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydroxypyranes, polycyanoacrylates and crosslinked or amphipathic block copolymers of
15 hydrogels.

Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration can be administered as independent plasters for extended, close contact with the
20 epidermis of the recipient. Thus, for example, the active ingredient can be delivered from the plaster by iontophoresis, as described in general terms in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Pharmaceutical compounds adapted for topical administration can be formulated as ointments, creams, suspensions, lotions, powders, solutions,
25 pastes, gels, sprays, aerosols or oils.

For the treatment of the eye or other external tissue, for example mouth and skin, the formulations are preferably applied as topical ointment or cream. In the
30 case of formulation to give an ointment, the active ingredient can be employed either with a paraffinic or a water-miscible cream base. Alternatively, the active

55

ingredient can be formulated to give a cream with an oil-in-water cream base or a water-in-oil base.

5 Pharmaceutical formulations adapted for topical application to the eye include eye drops, in which the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, in particular an aqueous solvent.

10 Pharmaceutical formulations adapted for topical application in the mouth encompass lozenges, pastilles and mouthwashes.

Pharmaceutical formulations adapted for rectal administration can be administered in the form of suppositories or enemas.

15 Pharmaceutical formulations adapted for nasal administration in which the carrier substance is a solid comprise a coarse powder having a particle size, for example, in the range 20-500 microns, which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e. by rapid inhalation via the nasal passages from a container containing the powder held close to the nose. Suitable formulations for administration as nasal spray or nose drops with a liquid as carrier
20 substance encompass active-ingredient solutions in water or oil.

25 Pharmaceutical formulations adapted for administration by inhalation encompass finely particulate dusts or mists, which can be generated by various types of pressurised dispensers with aerosols, nebulisers or insufflators.

Pharmaceutical formulations adapted for vaginal administration can be administered as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations.

30 Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions comprising antioxidants, buffers, bacteriostatics and solutes, by means of which the formulation is

86

rendered isotonic with the blood of the recipient to be treated; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions, which may comprise suspension media and thickeners. The formulations can be administered in single-dose or multidose containers, for example sealed ampoules and vials, and stored in freeze-dried (lyophilised) state, so that only the addition of the sterile carrier liquid, for example water for injection purposes, immediately before use is necessary.

Injection solutions and suspensions prepared in accordance with the recipe can be prepared from sterile powders, granules and tablets.

10

It goes without saying that, in addition to the above particularly mentioned constituents, the formulations may also comprise other agents usual in the art with respect to the particular type of formulation; thus, for example, formulations which are suitable for oral administration may comprise flavours.

15

A therapeutically effective amount of a compound of the present invention depends on a number of factors, including, for example, the age and weight of the human or animal, the precise disease condition which requires treatment, and its severity, the nature of the formulation and the method of administration, and is ultimately determined by the treating doctor or vet. However, an effective amount of a compound according to the invention is generally in the range from 0.1 to 100 mg/kg of body weight of the recipient (mammal) per day and particularly typically in the range from 1 to 10 mg/kg of body weight per day.

20

Thus, the actual amount per day for an adult mammal weighing 70 kg is usually between 70 and 700 mg, where this amount can be administered as an individual dose per day or usually in a series of part-doses (such as, for example, two, three, four, five or six) per day, so that the total daily dose is the same. An effective amount of a salt or solvate or of a physiologically functional derivative thereof can be determined as the fraction of the effective amount of the compound according to the invention *per se*. It can be assumed that similar doses are suitable for the treatment of other conditions mentioned above.

25

30

57

EXAMPLES

The following examples illustrate the invention without, however, limiting it. The starting materials used are known products or products prepared according to known procedures. The percentages are expressed on a weight basis, unless otherwise mentioned.

The compounds were characterised especially via the following analytical techniques.

The NMR spectra were acquired using a Bruker Avance DPX 300 MHz NMR spectrometer.

The masses were determined by HPLC coupled to an Agilent Series 1100 mass detector. The melting points (m.p.) were measured on a Stuart Scientific block.

Intermediate 1:

3-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

Step 1: To a solution of ethyl 2-amino-4-(4-bromophenyl)thiophene-3-carboxylate (12g, 36.8 mmol) in dioxanne (100 mL) was added dropwise a solution of phenylacetyl chloride (5.84 mL) in dioxanne (100 mL). After 15 minutes at room temperature, the reaction mixture was heated to 70°C for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the yellowish remaining solid taken up into a minimum of ethyl acetate. Petroleum ether was added and an off-white solid (14.3g) was recovered.

¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

Step 2: To a solution of previous compound (14.3g) in tetrahydrofuran (630 mL) was added potassium hexamethyldisilazane (256 mL, 0.5M in toluene). After 30 minutes at room temperature, the reaction mixture was quenched with hydrochloric solution (4M) and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The remaining yellow oil was taken up into a minimum of ethyl

acetate. Petroleum ether was added and the off-white solid (11g) formed was recovered.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 7.55-7.40 (dd, 4H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.06 (s, 1H).

5

Intermediate 2:

3-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-5-(pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

10

Step 1: To a solution of ethyl 2-amino-4-(4-bromophenyl)thiophene-3-carboxylate (10g, 30.7 mmol), 3-pyridyl acetic acid hydrochloride (12.8g) in tetrahydrofuran (200 mL) was added dicyclohexylcarbodiimide (15g). The solution was heated to reflux overnight then filtered. The organic phase was taken up into ethyl acetate and washed with sodium bicarbonate solution. The organic solution was dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude solid obtained was washed with a mixture petroleum ether/minimum ethyl acetate. An off-white solid (9.8g) was recovered.

15

¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

20

Step 2: To the previous compound (5g, 11.2 mmol) in tetrahydrofuran (250 mL) was added dropwise potassium hexamethyldisilazane (90 mL, 0.5M solution in toluene). After 1 hour, the reaction mixture was concentrated to dryness and taken up into ethyl acetate / water mixture. The aqueous phase was partially concentrated until a solid precipitated. This one was filtered (3.46g) and washed with ethyl acetate; MS: 399.0 (M+1);

25

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 6.59 (s, 1H).

30

Example 1:

2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

Step 1: A solution of intermediate 1 step 1 (2g, 4.50 mmol), 2-methoxyphenyl boronic acid (1.37g), cesium carbonate (4.40g) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (468 mg) under argon in a mixture of toluene (55 mL) / ethanol (65 mL) / water (32 mL) was heated overnight at 80°C. The solution was filtered over a pad of celite® and taken up into ethyl acetate. The organic solution was washed with a hydrochloride solution (4M) then dried over sodium sulphate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude solid obtained (1.57g) was washed with a mixture of petroleum ether / minimum ethyl acetate.

¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

Step 2: A solution of previous compound (1.54g, 3.27 mmol), N-chlorosuccinimide (0.48g) in chloroform (20 mL) was heated overnight at 50°C. The solvent was evaporated and the crude taken up into ethyl acetate. This solution was washed with water then dried over sodium sulphate. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining oil was crystallised with a mixture of isopropyl ether / minimum ethyl acetate. The formed solid (1.18g) was filtered.

¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

Step 3: To a solution of potassium hexamethyldisilazane (18.6 mL, 0.5 M in toluene) was added dropwise previous compound (1.18g, 2.32 mmol, in 45 mL of tetrahydrofuran). After 1 hour, the solvents were removed under reduced pressure and a solution of hydrochloric acid (4N) was added to the crude solid. After a few minutes of stirring, the solid was filtered (1g) and washed with a mixture petroleum ether / minimum ethyl acetate; MS: 460.0 (M+1);

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

Example 2:

60

4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

A solution of intermediate 1 (0.4g, 1 mmol), 2-hydroxyphenyl boronic acid (277 mg), cesium carbonate (981 mg) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (100mg) under argon in a mixture of dimethylformamide (10mL) / toluene (1 mL) / ethanol (6 mL) / water (3 mL) was heated overnight at 80°C. The solution was filtered over a pad of celite® and concentrated under reduced pressure.

Acetonitrile was added. The precipitated solid (244 mg) was filtered and washed by water, hydrochloride solution (4M), acetonitrile and petroleum ether;

MS: 412.1 (M+1);

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

Example 3:

4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-(pyridine-3-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

A solution of intermediate 2 (1g, 2.50 mmol), 2-hydroxyphenyl boronic acid (0.69 g), cesium carbonate (2.45 g) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (260 mg) under argon in a mixture of dimethylformamide (25 mL) / toluene (2.6 mL) / ethanol (15 mL) / water (7.5 mL) was heated for 6 hours at 80°C. The solution was filtered over a pad of celite® and concentrated under reduced pressure. Acetonitrile was added. The precipitated solid (629 mg) was filtered and washed by water, acetone, ethyl acetate and petroleum ether;

MS: 413 (M+1);

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

Example 4:

4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-(pyridine-3-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

61

A solution of intermediate 2 (1g, 2.50 mmol), 3-hydroxymethylphenyl boronic acid (0.76 g), cesium carbonate (2.45 g) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (260 mg) under argon in a mixture of dimethylformamide (25 mL) / toluene (2.6 mL) / ethanol (15 mL) / water (7.5 mL) was heated overnight at 80°C. The solution was filtered over a pad of celite® and concentrated under reduced pressure. Acetonitrile and hydrochloric solution (5M) were added. The precipitated solide (527 mg) was filtered and washed by water, ethyl acetate and petroleum ether; MS: 427.1 (M+1);
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ [ppm] 8.89-8.01 (m, 4H), 7.65-7.29 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 4.56 (s, 2H).

Example 5: 4-hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenyl)pyridyn-5-yl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one

Step 1: A solution of 5-acetyl-2-chloro-pyridine (4.45 g, 28.6 mmol), 2-methoxyphenyl boronic acid (8.96 g), cesium carbonate (27.9 g) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (2.97 g) under argon in a mixture of toluene (10 mL) / ethanol (12 mL) / water (6 mL) was heated overnight at 80°C. The solution was filtered over a pad of celite® and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica (dichloromethane then diisopropyl ether); MS: 228.1 (M+1).

Step 2: A solution of previous compound (5.73 g, 25 mmol), sulphur (6.47 g), ethyl cyanoacetate (3.28 mL), morpholine (4.4 mL) and absolute ethanol (100 mL) was heated to 50°C overnight. The reaction mixture was filtered and the solvent evaporated. The remaining oil was taken up in a mixture of water / ethyl acetate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the whole organic phase washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified over silica (petroleum ether 80 / ethyl acetate 20) to afford the desired compound (2.38 g); MS: 355.1 (M+1).

Step 3: To previous compound (2.38 g) in dioxane (15 mL) was added phenylacetyl chloride (1.15 mL in 5 mL of dioxane) dropwise. After 2 hours, the

reaction mixture was evaporated to dryness. To the remaining oil was added
iced water and diisopropyl ether. The precipitated solid (2.4 g) was filtered and
washed with water and diisopropylether. To this solid in tetrahydrofurane (40
mL) was added potassium hexamethyldisilazane (40L, 0.5 M in toluene) and the
5 reaction mixture is heated at 70°C overnight. The solvents were removed under
reduced pressure. To the remaining oil was added water and acetic acid (until
pH 4). The precipated solid (1.77 g) was filtered and washed with water;
MS: 427.1 (M+1);
1H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ [ppm] 12.09 (bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 8.67 (s,
10 1H), 7.85-7.71 (m, 3H), 7.37 (m, 9H), 3.78 (s, 3H).

The following compounds can be obtained by a similar way:

Table I :

	R ¹	B ²	B ¹	R ²	MS
1	H	phenyl	1,4-phenylene	phenyl	396.1 (M+1)
2	H	2-methoxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
3	Cl	2-methoxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	460.0 (M+1)
4	H	2-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	412.1 (M+1)
5	Cl	2-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	446.0 (M+1)
6	H	2-fluorophenyl	1,4-phenylene	phenyl	414.0 (M+1)
7	H	2-methylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	410.1 (M+1)
8	H	2-trifluoromethylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	464.1 (M+1)
9	H	3-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	412.1 (M+1)
10	H	3-fluorophenyl	1,4-phenylene	phenyl	414.0 (M+1)
11	H	3-methylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	410.1 (M+1)
12	H	4-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	412.0 (M+1)
13	H	4-fluorophenyl	1,4-phenylene	phenyl	414.0 (M+1)
14	H	4-methylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	410.1 (M+1)
15	H	3-trifluoromethylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	464.0 (M+1)
16	H	4-trifluoromethylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	464.0 (M+1)
17	H	3-cyanophenyl	1,4-phenylene	phenyl	421.0 (M+1)
18	H	3-trifluoromethoxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	480.1 (M+1)
19	H	4-cyanophenyl	1,4-phenylene	phenyl	421.1 (M+1)
20	H	4-methylsulfonylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	474.1 (M+1)
21	H	4-fluoro-2-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	430.1 (M+1)
22	H	phenyl	1,4-phenylene	4-cyanophenyl	419.0 (M+1)
23	H	4-fluorophenyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	415.0 (M+1)
24	H	4-methylphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	411.1 (M+1)
25	H	4-methoxycarbonylphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	455.1 (M+1)
26	H	Phenyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	397.1 (M+1)
27	H	3-furyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	387.1 (M+1)

63

28	H	2-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	413.1 (M+1)
29	H	4-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	413.1 (M+1)
30	H	Pyridin-4-yl	1,4-phenylene	Pyridin-4-yl	398.1 (M+1)
31	H	2-hydroxyphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	413.0 (M+1)
32	H	2-fluorophenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	415.1 (M+1)
33	H	3-fluorophenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	415.1 (M+1)
34	H	4-fluorophenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	415.1 (M+1)
35	H	2-methylphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	411.1 (M+1)
36	H	3-methylphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	411.1 (M+1)
37	H	4-methylphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	411.1 (M+1)
38	H	3-furyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	387.0 (M+1)
39	H	3-hydroxymethylphenyl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	427.1 (M+1)
40	H	Pyridin-3-yl	1,4-phenylene	Pyridin-3-yl	398.1 (M+1)
41	H	2,4-dimethoxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	456.1 (M+1)
42	H	4-fluoro-2-methoxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	444.1 (M+1)
43	H	2,4-dihydroxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	428.0 (M+1)
44	H	3,5-dimethoxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	456.1 (M+1)
45	H	phenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	426.2 (M+1)
46	H	4-methylphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	440.2 (M+1)
47	H	4-fluorophenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	444.1 (M+1)
48	H	4-hydroxyphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	442.1 (M+1)
49	H	2-hydroxyphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	442.1 (M+1)
50	H	4-methylphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	426.2 (M+1)
51	H	4-hydroxyphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	428.1 (M+1)
52	H	4-carboxyphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	470.1 (M+1)
53	H	4-carboxyphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	456.1 (M+1)
54	H	2-methylphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	440.1 (M+1)
55	H	3-hydroxymethylphenyl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	456.1 (M+1)
56	H	Pyridin-3-yl	2-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	427.1 (M+1)
57	H	Pyridin-4-yl	3-hydroxy-1,4-phenylene	phenyl	413.1 (M+1)
58	H	3-hydroxymethylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
59	H	4-hydroxymethylphenyl	1,4-phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
60	H	2-carboxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	440.0 (M+1)
61	H	3-carboxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	438.0 (M-1)
62	H	4-carboxyphenyl	1,4-phenylene	phenyl	440.0 (M+1)
63	H	4-carboxyphenyl	3-methoxy-1,4-phenylene	phenyl	470.1 (M+1)
64	H	Pyridin-4-yl	1,4-phenylene	phenyl	397.1 (M+1)

65	H	Pyridin-3-yl	1,4-phenylene	phenyl	397.1 (M+1)
66	H	3-furan	1,4-phenylene	phenyl	386.0 (M+1)
67	H	4-methoxyphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
68	H	2-methoxyphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
69	H	3-methoxyphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
70	H	4-hydroxymethylphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
71	H	3-hydroxymethylphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	426.1 (M+1)
72	H	1,3-benzodioxan-5-yl	1,3-Phenylene	phenyl	440.0 (M+1)
73	H	Phenyl	1,3-Phenylene	phenyl	396.0 (M+1)
74	H	3-hydroxyphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	412.0 (M+1)
75	H	4-hydroxyphenyl	1,3-Phenylene	phenyl	412.0 (M+1)
76	H	2-methoxyphenyl	2,5-pyridinylene	phenyl	427.1 (M+1)
77	H	Phenyl	2,5-pyridinylene	phenyl	397.1 (M+1)
78	H	2-hydroxyphenyl	2,5-pyridinylene	phenyl	413.1 (M+1)

Biological assays

5 - Enzymatic activity

The following biological test allows the determination of the efficacy of such compounds of formula (I) onto AMPK protein (recombinant $\alpha 1 \beta 1 \gamma 2$).

Human recombinant AMPK enzyme was expressed in E. Coli and was reactivated in vitro by LKB1 prior to enzyme activity determination.

10 AMPK enzyme activities were assayed by using A Delfia technology. AMPK enzyme activities were carried out in microtiter plates (50 mM Hepes buffer, pH 7.4 with 125 μ M ATP respectively) in the presence of a synthetic peptide substrate (AMARAASAAALARRR, the "AMARA" peptide) and activators in serial dilutions. Reactions were initiated by the addition of AMPK (50-100 ng).

15 Following mixing, the plates were incubated for 30 min at room temperature. Enzyme activity was assayed by using an anti-phosphoserine antibody to measure the quantity of phosphate incorporated into the AMARAA.

N°: Number of the molecule

20 Activity :

Ratio between the % of control (basal activity) of compound of formula (I) at 30 μ M and the % of control (basal activity) of AMP (natural substrate) at 30 μ M.

Compounds of formula (I) in the table II are considered as direct activator of AMPK if the ratio is 90% or higher.

Table II :

No	activity		No	activity
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			

5

Glucose Uptake in muscle

Skeletal muscle is the major site of insulin-stimulated glucose disposal and insulin resistance in this target tissue has long been viewed as a contribution factor in the pathogenesis of type 2 diabetes (T2D). Therefore alternative pathways that stimulate skeletal muscle glucose uptake independently of insulin signaling could potentially improve glycemic control in T2D subjects. Although exercise stimulates glucose uptake in skeletal muscle independently

10

66

of the insulin pathway, the underlying molecular mechanisms remains largely elusive.

The finding that the glucose transport can be increased in isolated skeletal muscle in response to contraction in vitro suggests that the signaling pathways elicited by internal cellular energy deficiency are partly accountable for contraction-induced glucose uptake. AMPK is considered as an attractive candidate for contraction-induced skeletal muscle glucose uptake because it is activated in parallel with elevation in AMP and a reduction in creatine phosphate energy stores (Hubter C.A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266 ; 1997). Furthermore, AICAR-induced activation of AMPK increases glucose uptake (Merrill G.F. and al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273:E1107-E1112 ; 1997).

- Glucose Uptake in H-2Kb cells (in vitro cellular test)

The following cellular test allows the determination of the effect of AMPK activators such as compounds of formula (I) onto glucose uptake in a muscle cellular model.

H-2Kb cells derived from heterozygous H-2Kb tsA58 transgenic mouse were grown in 24-well in plates coated with matrigel and were cultured at 33 °C for 4 days under permissive conditions, as described previously by Fryer et al. (Diabetes 49 (12): 1978, 2000).

For differentiation in muscle, cells were switched to non-permissive culture conditions (37 °C in the absence of interferon- γ). After 3 days, cells were incubated for 4 hours in DMEM 1g/l glucose culture medium containing different concentrations of the tested molecules. Then glucose uptake was measured by incubating the cells for 10 min with radiolabelled 2-deoxy-D-[1, 2 ^{3} H] glucose. Glucose uptake was terminated by rapidly washing the plates 2 times with ice-cold NaCl 0,9%. The cells were then solubilized in 0.1N NaOH for 30 min. Radioactivity was determined by liquid scintillation counting.

N°: Number of the molecule

67

Activity tableIII : Concentration of compound (I) for a glucose uptake equal or higher to glucose uptake induced by insulin (170nM)

- ** concentration of compound (I) ≤ 10 microMolar
- * concentration of compound (I) > 10 micro Molar

5

Table III

N°	activity
1	*
2	*
3	**
4	*
6	*
7	*
9	*
11	*
20	*
22	*
35	*
36	*

Compounds of the invention are able to increase glucose uptake in a muscular cell line named H-2Kb independently of insulin.

10

These data resulting of an enzymatic test followed by a cellular test shows that thienopyridone derivatives as defined in formula (I) are direct AMPK activators and these compounds are able to increase glucose uptake preferably in muscular cells.

15

20

68

WO 2009/135580

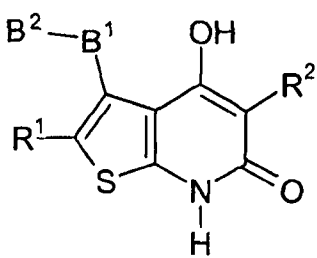
54

PCT/EP2009/002606

PAGE BLANK UPON FILING

Claims

1. A compound of the formula (I)



formula (I)

in which

R¹ denotes H, A, OA, OH, Hal, NO₂, COOA, COOH, CHO, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂, Ar or Het,

R² denotes Ar or Het,

B¹ denotes Ar-diyl or Het-diyl,

B² denotes Ar or Het,

Ar denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH and/or Het,

Het denotes a mono- or bicyclic unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA and/or CONA₂,

A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by OH, F, Cl and/or Br, or denotes cycloalkyl having 3-7 C atoms,

Hal denotes F, Cl, Br or I,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20

2. A compound according to Claim 1 in which

R¹ denotes H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A,
5 SO₂NH₂ or phenyl,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

3. A compound according to Claim 1 or 2 in which

10 B² denotes phenyl, naphthyl each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ and/or SO₂A or denotes Het,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

4. A compound according to one or more of Claims 1-3 in which

15 B¹ denotes Ar-diyl which said compound is 1,2 phenylene or 1,3 phenylene . or 1,4 phenylene group which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetrasubstituted by A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA,
20 CONA₂ and/or SO₂A,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

5. A compound according to one or more of Claims 1-4 in which

25 Het denotes a mono- or bicyclic aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

30 6. A compound according to one or more of Claims 1-5 in which

71

Het denotes pyridyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzimidazolyl or indazolyl,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

7. A compound according to one or more of Claims 1-6 in which

A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by OH, F, Cl and/or Br,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

8. A compound according to one or more of Claims 1-7 in which

R¹ denotes H, A, Hal,

R² denotes Ar or Het,

B¹ denotes Ar-diyl or Het-diyl,

B² denotes Ar or Het,

Ar denotes phenyl, naphthyl, each of which is unsubstituted or mono-, di-, tri-, tetra- or pentasubstituted by A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH and/or Het,

Het denotes a mono- or bicyclic unsaturated or aromatic heterocycle having 1 to 4 N, O and/or S atoms, which may be mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA and/or CONA₂,

A denotes unbranched or branched alkyl having 1-10 C atoms, in which 1-7 H atoms may be replaced by OH, F, Cl and/or Br, or cycloalkyl having 3-7 C atoms,

Hal denotes F, Cl, Br or I,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

72

9. A compound according to claim 1, selected from the group
3-biphenyl-4-yl- 4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
5 2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-
6-one,
2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-
10 b]pyridin-6-one,
3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-
one,
4-hydroxy-3-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-
6-one,
15 4-hydroxy-5-phenyl-3-(2'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(3'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-
6-one,
3-(3'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-
20 one,
4-hydroxy-3-(3'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-
6-one,
4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-
6-one,
25 3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-
one,
4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-
6-one,
4-hydroxy-5-phenyl-3-(3'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-
30 b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-5-phenyl-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-
b]pyridin-6-one,

- 3-(3'-cyanobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-5-phenyl-3-(4'-trifluoromethoxybiphenyl-4-yl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
5 3-(4'-cyanobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-(4'-fluoro-2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
10 3-biphenyl-4-yl-5-(4-cyanophenyl)-4-hydroxy-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
15 Methyl 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylate,
3-biphenyl-4-yl-4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
20 3-[4-(3-furyl)phenyl]-4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
25 4-hydroxy-5-pyridin-4-yl-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
30 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

- 3-(3'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 5 4-hydroxy-3-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one ,
- 4-hydroxy-3-(3'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 10 4-hydroxy-3-[4-(3-furyl)phenyl]-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 15 4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)- 6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 3-(2',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 3-(4'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 20 4-hydroxy-3-(2',4'-dihydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(3',5'-dimethoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 25 4-hydroxy-3-(2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(4'-methyl-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 3-(4'-fluoro-2-methoxybiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 30 4-hydroxy-3-(4'-hydroxy-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

75

- 4-hydroxy-3-(2'-hydroxy-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(2-hydroxy-4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
5 4-hydroxy-3-(2,4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)-2'-methoxybiphenyl-4-carboxylic acid,
2'-hydroxy-4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylic acid,
10 4-hydroxy-3-(2-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethyl-2-methoxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
15 4-hydroxy-3-[3-methoxy-4-pyridin-3-ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-[2-hydroxy-4-pyridin-4-ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
20 4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-2-carboxylic acid,
25 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-3-carboxylic acid,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylic acid,
4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)-3'-methoxybiphenyl-4-carboxylic acid,
30 4-hydroxy-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

76

4-hydroxy-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-[4-(3-furyl)phenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one ,

4-hydroxy-3-(4'-methoxybiphenyl-3-yl)- 5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

5 b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2'-methoxybiphenyl-3-yl)- 5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

b]pyridin-6-one ,

4-hydroxy-3-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)- 5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

b]pyridin-6-one,

10 4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

b]pyridin-6-one,

3-[3-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

15 b]pyridin-6-one,

3-biphenyl-3-yl-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one ,

4-hydroxy-3-(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-

20 6-one,

4-hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenyl)pyridyn-5-yl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

b]pyridin-6-one,

4-hydroxy-3-(2-phenylpyridyn-5-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

25 4-hydroxy-3-[2-(2-hydroxyphenyl)pyridyn-5-yl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-

b]pyridin-6-one,

and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

30 10 . A compound according to claim 1 selected from the group

3-biphenyl-4-yl- 4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

77

- 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 2-chloro-4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 5 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 3-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 10 4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 15 4-hydroxy-3-(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 3-(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxy-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-5-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 20 4-hydroxy-3-[2-hydroxy-4-pyridin-4-ylphenyl]-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4-hydroxy-3-(3'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 25 4-hydroxy-3-(4'-hydroxymethylbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 4'-(4-hydroxy-6-oxo-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-3-yl)biphenyl-4-carboxylic acid,
- 4-hydroxy-3-(4-pyridin-4-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
- 30 4-hydroxy-3-(4-pyridin-3-ylphenyl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,

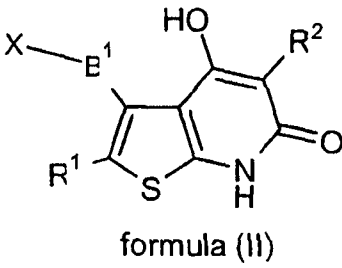
4-hydroxy-3-(2-phenylpyridyn-5-yl)-5-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-6-one,
and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

5

11. A compound according to claim 1 selected from the group and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

10

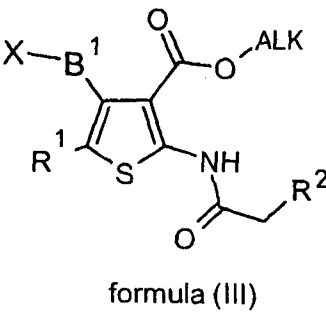
12. A compound of formula (II) to manufacture a compound of formula (I)



in which
R¹, R², B¹ have the meanings indicated in claim 1,
and X is a halogen atom,
and the salts thereof.

15

13. A compound of formula (III) to manufacture a compound of formula (II)



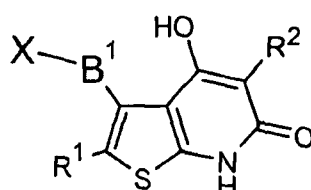
20

in which
R¹, R², B¹ have the meanings indicated in claim 1,

M

X is a halogen atom, and ALK denotes C₁-C₆ alkyl and the salts thereof.

14. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to Claims 1-11 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, characterised in that a compound of formula (II)



formula (II)

wherein R¹, R² and B¹ have the meanings indicated in claim 1 and X is Cl, Br or I,

is reacted in a Suzuki reaction with a boronic acid derivative B²-B(OH)₂, in which B² has the meaning indicated in claim 1,

and/or a base or acid of the formula I is converted into one of its salts.

15. Medicaments comprising at least one compound of formula (I) according to claim 1-11,

and/or pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and optionally excipients and/or adjuvants.

16. Use of compounds according to Claim 1-11, and pharmaceutically usable derivatives, salts, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of metabolic syndrome, diabetes, obesity, cancer, inflammation, cardiovascular diseases.

17. Compounds according to Claim 1-11 as direct AMPK activators.

80

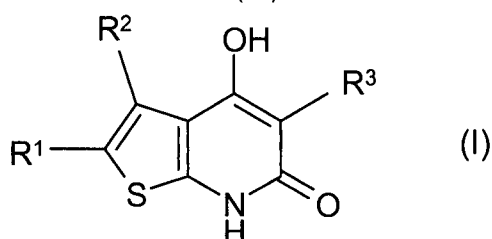
18. Use of compounds according to claim 1-11 for the preparation of a medicament increasing the uptake of glucose in muscular cells.

DERIVADOS DE TIENOPIRIDONAS COMO ACTIVADORES DE PROTEÍNA

QUINASA ACTIVADOS POR AMP (AMPK)

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de tienopi-
5 ridona 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
10 como diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, infla-
mación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención tenía por objeto hallar nuevos compuestos
con valiosas propiedades, en particular aquellas que se pue-
15 den 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.

20 También se proveen métodos de tratamiento de enfermeda-
des 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
5 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
10 varios compuestos de acuerdo con la invención a un paciente que necesita de dicha administración.

Sorprendentemente, hallamos que los derivados de tieno-
piridona activan AMPK; en consecuencia, estos compuestos son especialmente apropiados para la prevención y el tratamiento
15 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.

20 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 experi-
25 mentales, 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 con-

duce 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-ribofuranoside", *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 co-activadores 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-E266 (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 muerta de quina-
sa 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
5 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, $\alpha 3$ knockout y $\alpha 2$ -quinasa en respuesta al trata-
10 miento 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
15 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
20 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 deposi-
25 ción 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 admi-

nistration 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

5 activador de AMPK AICAR, un precursor permeable celular de ZMP. ZMP actúa como un símil 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

10 method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, **229**, 558, (1995)). Sin embargo, ZMP también actúa como un símil 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-

15 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

20 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

25 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.,
5 "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturban-
ces 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 sema-
nas en la rata Zucker (fa/fa) conduce a una reducción de los
10 triglicéridos en plasma y los ácidos grasos libres, un in-
cremento del colesterol HDL y una normalización del metabo-
lismo de la glucosa tal como se evalúa con un test de tole-
rancia a la glucosa oral (Minokoshi Y. et al., "Leptin sti-
mulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated
15 protein kinase", *Nature*, **415**, 339, (2002)). En ambos rato-
nes, ob/ob y db/db, la administración de AICAR de 8 días re-
duce 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
20 Biophys. Res. Comm.*, **294**, 798, (2002)). Además de AICAR, se
halló más recientemente que el fármaco contra diabetes met-
formina 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.*,
25 **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
5 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)).

10 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 characteri-
15 zation 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-
20 activated protein kinase in contraction and hypoxia-
25

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. Me-*

tab., 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.,
 5 "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
 10 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,
 15 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
 20 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
 25 cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-

95

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",
5 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
10 una velocidad marcadamente incrementada de síntesis de áci-
dos 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
15 blanco de la terapia farmacológica de cánceres.

En algunas publicaciones, se describió que AICAR como
activador de AMPK ejerce acciones antiinflamatorias. Se ob-
servó que AICAR atenúa la producción de citoquinas proinfla-
matorias y mediadores (S. Giri et al. J. Neuroscience 2004,
20 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. Neu-
rosci Res. 2006, 84:614-625) y recientemente se sugirió que
25 los agentes activadores de AMPK actúan como agentes antiin-

inflamatorios 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).

5 ARTE PREVIO

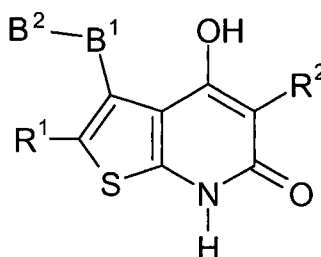
El documento US 5.602.144 revela derivados de tienopiridona para el tratamiento de isquemia cerebral o esquizofrenia.

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.

15 SÍNTESIS DE LA INVENCION

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



fórmula (I)

20 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
5 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
10 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
15 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 farmacéu-
20 ticamente 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-
25 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,
- 5 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-
10 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,
- 15 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-
20 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,
- 25 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-
5 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,
10 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-
15 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,
20 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-
25 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,
5 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-
10 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,
15 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-
20 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,
25 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-
5 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,
10 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-
15 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,
20 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-
25 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

- ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)-2'-metoxibifenil-4-carboxílico,
- ácido 2'-hidroxi-4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)bifenil-4-carboxílico,
- 5 4-hidroxi-3-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetil-2-metoxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 4-hidroxi-3-[3-metoxi-4-piridin-3-ilfenil]-5-fenil-6,7-
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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-
5 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,
10 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-
15 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,
20 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-
25 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,

5 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,

10 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,

15 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,

20 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-

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

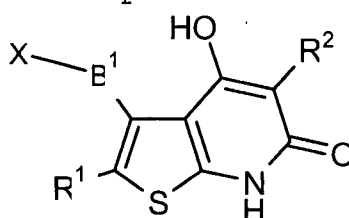
- 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
clorhidrato de 4-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-piridin-4-ilfenil]-
5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
5 4-hidroxi-3-(3'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
4-hidroxi-3-(4'-hidroximetilbifenil-4-il)-5-fenil-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
ácido 4'-(4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-
10 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,
15 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,
20 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-
25 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,
5 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-
10 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,
15 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-
20 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,
25 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
5 (I) y sus sales y a un proceso para la preparación de com-
puestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicacio-
nes 1-11 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros
farmacéuticamente aceptables,
caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)



10

fórmula (II)

en donde R¹, R², B¹ tiene los significados indicados en la
reivindicación 1,

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

se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico B²-
B(OH)₂,

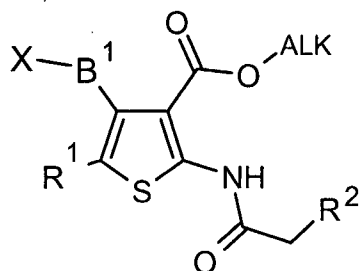
en donde B² es como se define en la reivindicación 1,

en condiciones de reacción de Suzuki (Journal of organometal-
20 lic chemistry, 1999, 576(1-2), 147-168 / Applied Homoge-
neous 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



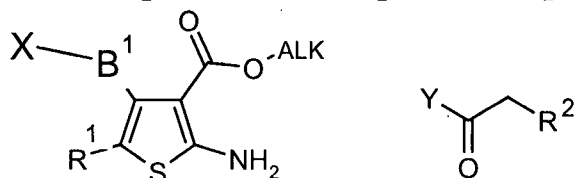
5

fórmula (III)

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

y ALK denota alquilo C_1-C_6 .

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



fórmula (V)

fórmula (IV)

en donde R^1 , R^2 , B^1 tienen los significados indicados en la
15 reivindicación 1, ALK denota alquilo C_1-C_6 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

ca por medio de una reacción de Gewald descrita en Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36, página 333, 1999.

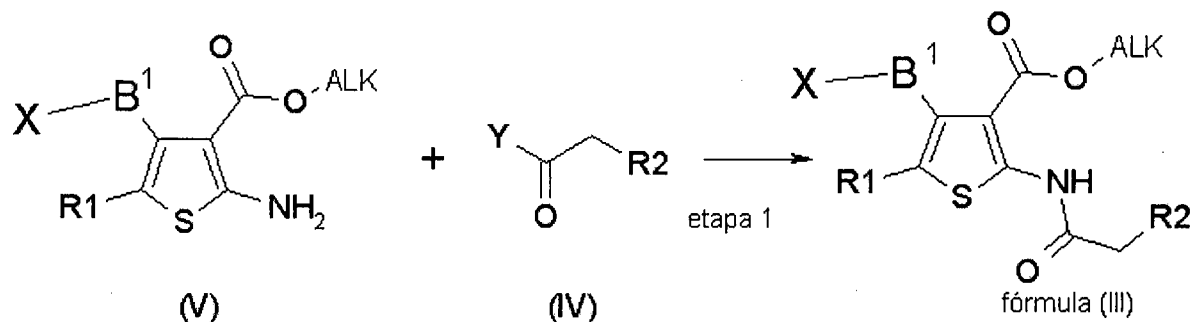
En los compuestos de la fórmula IV, Y es preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado, tales como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (con preferencia, metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi 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).

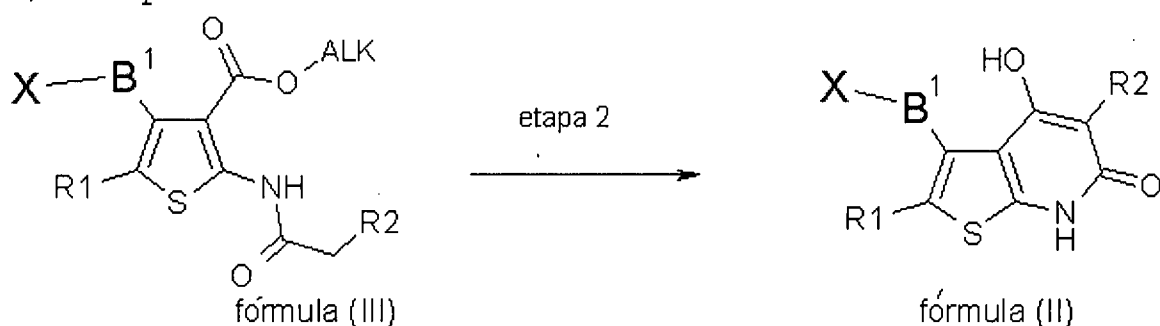
- Si Y es un OH, se hace reaccionar en un solvente no prótico como tetrahidrofurano, dioxano, con preferencia tetrahidrofurano con un agente de condensación como carbodiiimidazol, diclohexilcarbodiimina (DCC), con preferencia DCC de 0 a la temperatura de reflujo del solvente durante 15 minutos a 24 h, 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

111

tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

b) Etapa 2



5

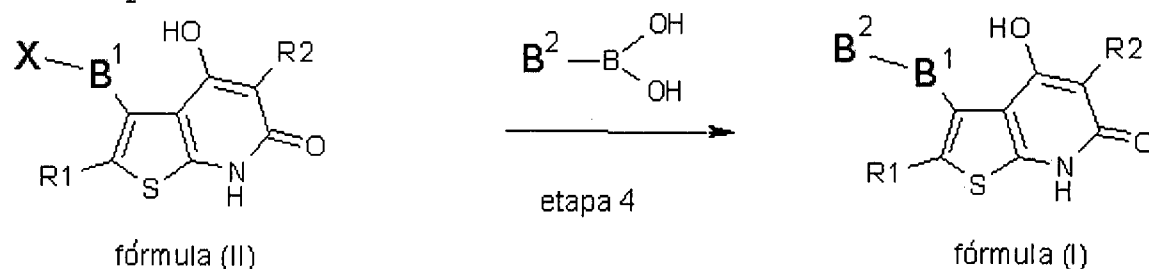
El compuesto de la fórmula (III) luego se cicla en condición básica para sintetizar el compuesto de la fórmula (II) por medio de una reacción de ciclación usando una base como, por ejemplo, hexametildisililazano, una sal de potasio o de sodio, por ejemplo, tertioamilato de sodio o de potasio, etilato de sodio, usando preferentemente hexametildisilazida en un solvente inerte, con preferencia en tetrahydrofurano, 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 ta-

20

les como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofuran (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.

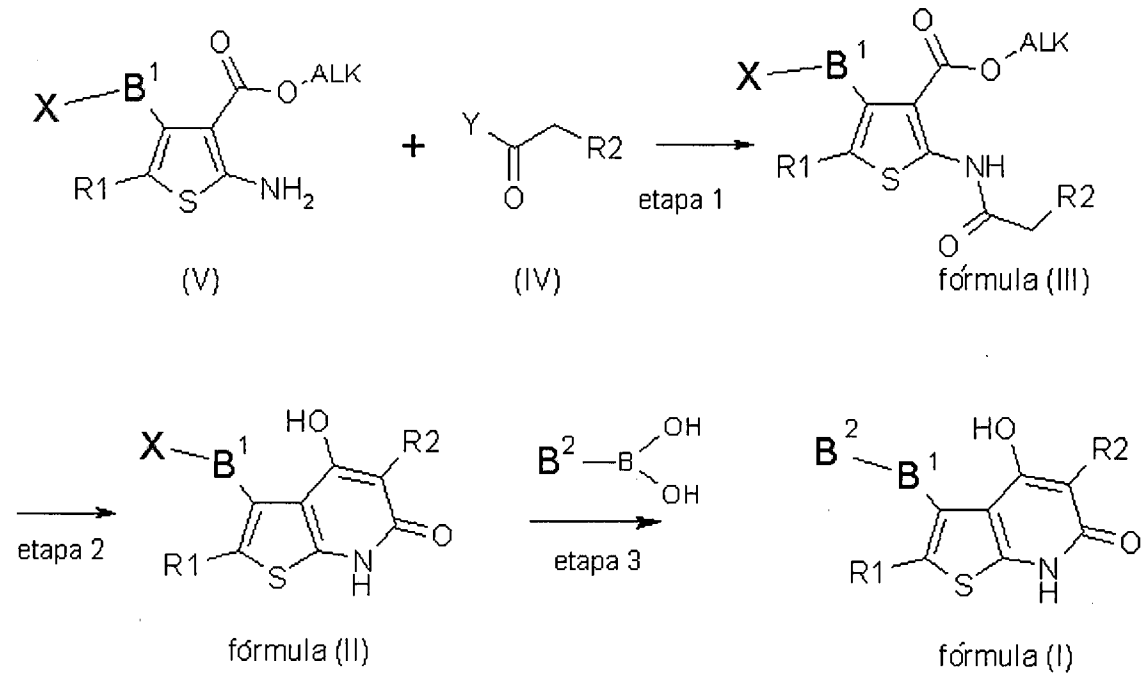
c) Etapa 3



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 dime-

tilformamida/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.

5 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 adu-
5 ciones 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,
10 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 acti-
15 vos 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).

20 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
25 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 ramifica-
5 do, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A
denota preferentemente metilo, también etilo, propilo, iso-
propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, además
pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetil-
propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo,
10 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
15 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, pentafluoro-
etilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

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

Cicloalquilo denota con preferencia ciclopropilo, ciclo-
butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R^1 denota con preferencia H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂,
25 CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo.

R^2 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.

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

B^2 denota con preferencia fenilo, naftilo, cada uno de
15 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-
20 fenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-
25

, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, también con preferencia 2,3-, 2,4-, 10 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2- 15 amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4- 20 bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Sin tener en cuenta otras sustituciones, Het denota, por 25 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 preferen-
5 cia 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-
10 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-
15 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 preferen-
20 cia 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-,
25 -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-
5 dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -
3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo,
1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-,
2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-
2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -
10 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-
15 1,4-oxazinilo, también con preferencia 2,3-metilendioxife-
nilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-
etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-di-
hidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o
también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, tam-
20 bién con preferencia 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-
2-oxofuranilo.

Het denota con preferencia un heterociclo aromático mo-
no- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S.

Con máxima preferencia, Het denota piridilo, pirimidini-
25 lo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazoli-

lo, 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
5 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
10 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
15 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-,
20 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,
25 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;

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

10 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 R¹ denota H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ o fenilo;

15 R² 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
20 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
25 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 quirál ya sea a partir de materiales de partida activos o por síntesis quirál deliberada de centros blanco.

En las reacciones descritas más abajo en la presente, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxil, amino, imino, tio o carboxil, 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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, galacte-

rato (de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, 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, cloroprocaína, colina, N,N'-

dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo
10 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.-
15 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 feneti-
20 lo. 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,
25

nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

5 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
10 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
15 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 aminos tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminos orgánicos. Metales preferidos son
20 sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminos orgánicos 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
25 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 áci-
5 das 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.

10 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, di-
15 fosfato, 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
20 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 far-
25 macéuticamente 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 intermedarios 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-protegidos (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
5 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
10 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-
15 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)-
20 (+)-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
25 (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.

5 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
10 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,
15 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 uni-
20 dad 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
25 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, 5 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 10 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). Formulacio- 15 nes 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 20 tración 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. 25

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 natura-

les 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
5 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 ta-
10 bletas 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 co-
15 lorantes para poder diferenciar las diversas unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elíxires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad
20 predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elíxires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxi-
25 co. 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..

5 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, 15 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 20 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. 25 límeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona,

copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de
5 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.
10

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
15 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, lóciones, polvos, soluciones, pastas,
20 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
25 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.

- 5 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
10 ción 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.

- 15 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
20 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.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la adminis-

tración 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.

- 5 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
10 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.
15
20

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

- 25 Se entiende que las formulaciones, además de los compo-

nentes mencionados en especial con anterioridad, pueden con-
tener otros agentes usuales en el campo especializado res-
pecto del correspondiente tipo de formulación; de esta mane-
ra, las formulaciones apropiadas para la administración oral
5 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 es-
tado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como
10 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 can-
tidad efectiva de un compuesto según la invención varía en
general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del
15 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 efecti-
va por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta
cantidad se puede administrar como dosis única por día o
20 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 efi-
25 caz 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
5 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
10 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
15 (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-
20 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 redu-
25 cida y el sólido restante amarillento se extrajo en un míni-

mo de acetato de etilo. Se añadió éter de petróleo y se recuperó un sólido blanquecino (14,3 g).

¹H RMN (DMSO-d₆, 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-d₆, 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-hidroxil-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
5 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),
10 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
15 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).
20

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
25

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
5 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.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 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
15 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
20 etilo mínimo. El sólido formado (1,18 g) se filtró.

¹H RMN (DMSO-d₆, 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
25 (18,6 mL, 0,5 M en tolueno) se añadió gota a gota el com-

puesto 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
5 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)

10 Ejemplo 2:

4-hidroxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-5-fenil-6,7-dihidrotieno[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)
15 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
20 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- d_6 , 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,
25 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
5 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
10 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,
15 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)-
20 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
25 (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**

10 Etapa 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
15 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).

Etapa 2: Una solución del compuesto anterior (5,73 g, 25
20 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
25 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);

5 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
10 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 hexametilidisilazano de potasio (40 L, 0,5 M en tolueno) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Los
15 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- d_6 , 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).
20

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-trifluo- 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- metilfenilo	1,4-fenileno	fenilo	464,0 (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-fluorofenilo	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-	1,4-fenileno	Piridin-4-	455,1

		nilfenilo		ilo	(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-1,4-fenileno	fenilo	426,2 (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-metoksi-	fenilo	426,2

			1,4-fenileno		(M+1)
51	H	4-hidroxifenilo	2-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	428,1 (M+1)
52	H	4-carboxifenilo	2-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	470,1 (M+1)
53	H	4-carboxifenilo	2-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	456,1 (M+1)
54	H	2-metilfenilo	2-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	440,1 (M+1)
55	H	3-hidroxime- tilfenilo	2-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	456,1 (M+1)
56	H	Piridin-3-ilo	2-metoxi- 1,4-fenileno	fenilo	427,1 (M+1)
57	H	Piridin-4-ilo	3-hidroxi- 1,4-fenileno	fenilo	413,1 (M+1)
58	H	3-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 (AMARAASAAA-LARRR, 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 meca-

nismos 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-[1,2-³H]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.

15 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

20 * concentración del compuesto (I) >10 micromolar

Tabla III

N.º	Actividad
1	*
2	*

3	**
4	*
6	*
7	*
9	*
11	*
20	*
22	*
35	*
36	*

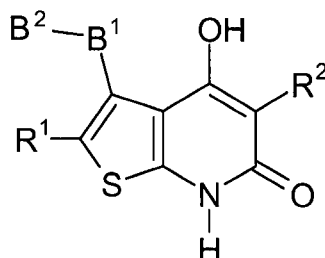
Los compuestos de la invención son capaces de incrementar la captación de glucosa en una línea celular muscular de nombre H-2Kb independientemente de la insulina.

5 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.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



fórmula (I)

5 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,

10 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,

15 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,

20 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 farmacéu-
5 ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéu-
ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
15 ó 2, en donde

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

20 y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéu-
ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

4. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

25 B¹ denota Ar-diílo, donde dicho compuesto es grupo 1,2-

fenilenp 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,

5 y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

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

y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

15 6. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

Het denota piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, in-

20 dolilo, bencimidazolilo o indazolilo,

y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

25 7. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

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, y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéu-
5 ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

8. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, en donde

R¹ denota H, A, Hal,

10 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 pentasusti-
15 tuido 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 bi-
cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que
20 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 re-
25 emplazados por OH, F, Cl y/o Br, o cicloalquilo que tie-

ne 3-7 átomos de C,
Hal denota F, Cl, Br o I,
y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéu-
ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las
5 proporciones.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
seleccionado del grupo
- 3-bifenil-4-il-4-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-
b]piridin-6-ona,
- 10 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-
15 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,
- 20 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-
25 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,
5 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-
10 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,
15 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-
20 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,
25 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-
5 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,
10 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-
15 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,
20 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-
25 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,
- 5 4-hidroxi-3-(4'-metilbifenil-4-il)-5-piridin-3-il-6,7-
dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,
- 4-hidroxi-3-[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-
10 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,
- 15 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-
20 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,
- 25 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-
5 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,
10 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-
15 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,
20 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-
25 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,
- 5 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-
- 10 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,
- 15 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-
- 20 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,
- 25 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-
5 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,
10 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 derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéu-
15 ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las
proporciones.

10. 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-
20 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,
25 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-
5 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,
10 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-
15 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,
20 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-
25 tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

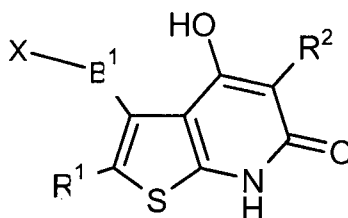
4-hidroxi-3-(4-piridin-3-ilfenil)-5-fenil-6,7-dihidro-
tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

5 y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéu-
ticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las
proporciones.

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

12. Un compuesto de la fórmula (II) para preparar un
compuesto de la fórmula (I)



fórmula (II)

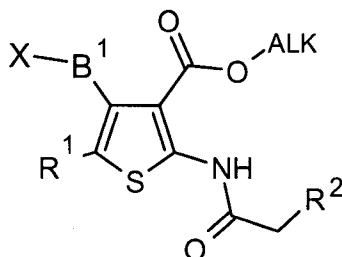
en donde

R¹, R², B¹ tienen los significados indicados en la reivindi-
cación 1,

y X es un átomo de halógeno,

20 y sus sales.

13. Un compuesto de la fórmula (III) para preparar
un compuesto de la fórmula (II)



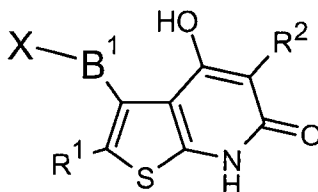
fórmula (III)

en donde

5 R¹, R², B¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

X es un átomo de halógeno, y ALK denota alquilo C₁-C₆ y sus sales.

14. Proceso para preparar compuestos de la fórmula
10 (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)



15

fórmula (II)

en donde R¹, R² y B¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X es Cl, Br o I,

se hace reaccionar en una reacción de Suzuki con un derivado

de ácido borónico $B^2-B(OH)_2$, 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 15. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1-11, y/o sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

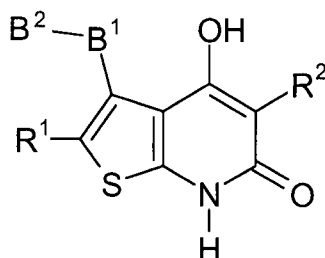
10 16. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-11, y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de síndrome metabólico, diabetes, obesidad, cáncer,
15 cer, inflamación, enfermedades cardiovasculares.

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

 18. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-11 para preparar un medicamento que aumenta la absor-
20 ción de glucosa en células musculares.

RESUMEN

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



5

fórmula (I)

en donde R¹, R² y B¹, B² son como se definen en la reivindicación 1, incluyendo sus composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos modulados por agonistas de AMP. La invención también se refiere a intermediarios y a un método de preparación de compuestos de la fórmula (I).

10

180

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D333/38 C07D495/04 A61P3/04 A61P3/10 A61P29/00
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/038068 A1 (IYENGAR RAJESH R [US] ET AL) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application paragraph [0002]; claims 1,9 -----	1-18
X	WO 03/101979 A (UPJOHN CO [US]; LEE BYUNG H [US]; GEARY TIMOTHY G [US]; DAVIS JOHN P []) 11 December 2003 (2003-12-11) Compound z on page 38 and compound dd on page 39 -----	13
A	WO 2007/019914 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HALLAKOU-BOZEC SOPHIE [FR]; CHARON CHRISTINE []) 22 February 2007 (2007-02-22) cited in the application page 1, lines 4-8; claims 1,2 ----- -/--	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2009

Date of mailing of the international search report

01/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002606

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BUCHSTALLER H-P ET AL: "THIENO[2,3-B]PYRIDINONES AS ANTAGONISTS ON THE GLYCINE SITE OF THE N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR-BINDING STUDIES, MOLECULAR MODELING AND STRUCTURE-ACTIVITY-RELATIONSHIPS" SCIENTIA PHARMACEUTICA, WIEN, vol. 68, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 3-14, XP008059055 ISSN: 0036-8709 examples 13,21,22 -----	1-10
A	EP 0 717 044 A (MERCK PATENT GMBH [DE]) 19 June 1996 (1996-06-19) cited in the application page 4, line 4 - line 9; claim 1 -----	1-10
A	WO 2007/072094 A (RICHTER GEDEON VEGYESZET [HU]; NOGRADI KATALIN [HU]; WAGNER GABOR [HU]) 28 June 2007 (2007-06-28) page 1, paragraph 1; claim 1 -----	1-10
A	ZHAO ET AL: "Discovery and SAR development of thienopyridones: A class of small molecule AMPK activators" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 12, 15 June 2007 (2007-06-15), pages 3254-3257, XP022097763 ISSN: 0960-894X paragraph [0001]; examples 25,27 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

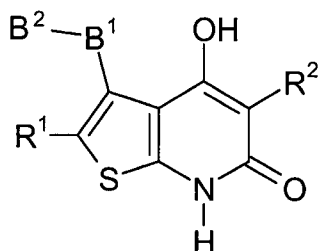
International application No
PCT/EP2009/002606

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005038068 A1	17-02-2005	US 2006287356 A1	21-12-2006
WO 03101979 A	11-12-2003	AU 2003234657 A1	19-12-2003
		BR 0311479 A	22-02-2005
		CA 2487666 A1	11-12-2003
		EP 1509514 A1	02-03-2005
		JP 2005538056 T	15-12-2005
		MX PA04011122 A	14-07-2005
WO 2007019914 A	22-02-2007	AU 2006281761 A1	22-02-2007
		CA 2619505 A1	22-02-2007
		CN 101232883 A	30-07-2008
		EP 1754483 A1	21-02-2007
		JP 2009504693 T	05-02-2009
		KR 20080034491 A	21-04-2008
		US 2009105293 A1	23-04-2009
EP 0717044 A	19-06-1996	AU 703603 B2	25-03-1999
		AU 4029295 A	20-06-1996
		BR 9505899 A	06-01-1998
		CA 2165129 A1	16-06-1996
		CN 1133843 A	23-10-1996
		CZ 9503193 A3	17-07-1996
		DE 4444815 A1	20-06-1996
		FI 956024 A	16-06-1996
		HU 75091 A2	28-04-1997
		JP 8239387 A	17-09-1996
		NO 955075 A	17-06-1996
		PL 311838 A1	24-06-1996
		RU 2155766 C2	10-09-2000
		SK 157195 A3	03-07-1996
		TR 960544 A2	21-07-1996
		US 5602144 A	11-02-1997
		ZA 9510671 A	11-07-1996
WO 2007072094 A	28-06-2007	AU 2006327898 A1	28-06-2007
		CA 2630896 A1	28-06-2007
		EP 1963336 A1	03-09-2008
		US 2009149495 A1	11-06-2009

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 08290423.6 05/05/2008 EP	(51) Int Cl: C07D 333/038 (71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH (72) Inventor(es) DANIEL CRAVO Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05/12/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 08/04/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/002606	(87) Publicación internacional Fecha: 12/11/2009 N° publicación: WO 2009/135580 A1
(54) Titulo: DERIVADOS DE TIENOPIRIDONAS COMO ACTIVADORES DE PROTEÍNA QUINASA ACTIVADOS POR AMP (AMPK)	

Reivindicación(es):

1. Un compuesto 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 bíciclico 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.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros

farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde

B² 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 o denota Het.

y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

4. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

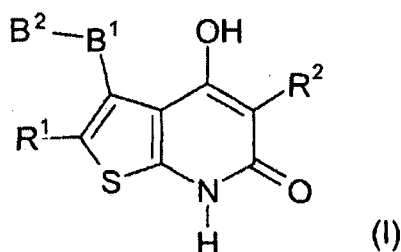
B¹ denota Ar–diilo, donde dicho compuesto es grupo 1,2–fenileno o 1,3–fenileno o 1,4–fenileno que no está sustituido o que está mono–, di–, tri–, tetrasustituido con A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ y/o SO₂A.

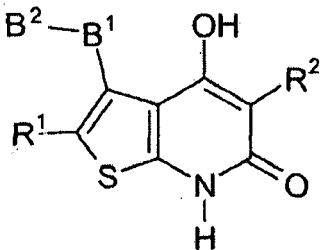
y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

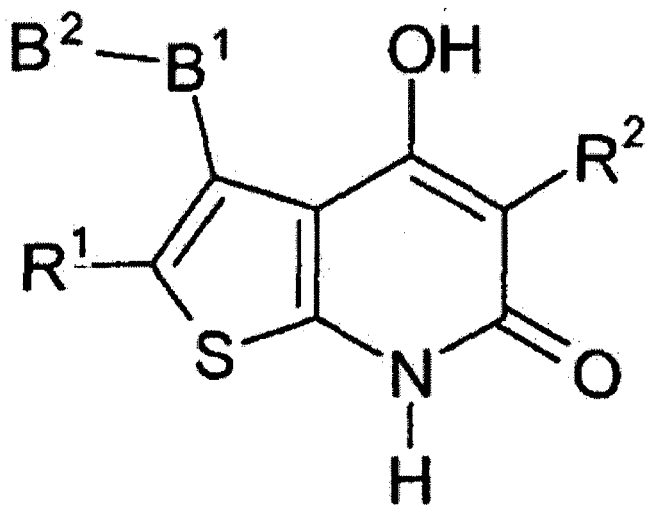
5. Un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

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

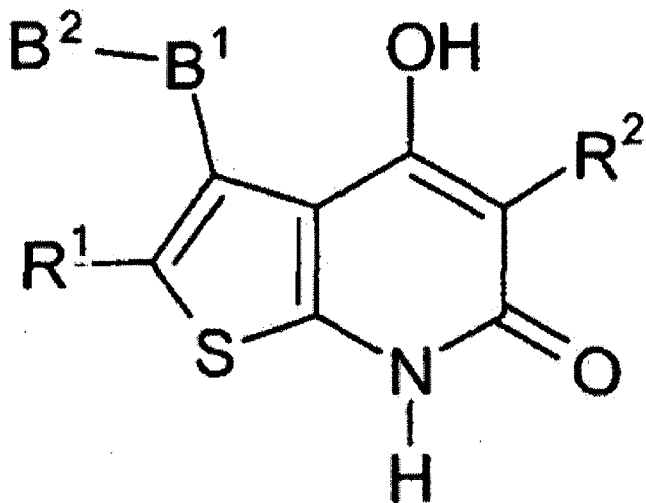
y sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.







(I)



(I)

185

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 88,019
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-134194-00000-0000
Fecha: 2010-10-28 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 09266-841-026-6

186

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134194-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 87,916
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

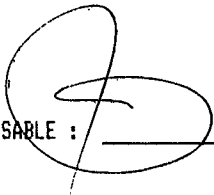
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

C.O.L.O.: 09266-841-026-6

187

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,775
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134194-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320683	25/10/2010	58,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09266-841-026-6

188

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176080-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,825
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134194- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:08:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320683	25/10/2010	58,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09266-841-026-6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copla de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT G.M.B.H

REFERENCIA	Radicación No.	10 134194
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/002606
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	 00343

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

07 ENE. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11