República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0910439-9 B1

(22) Data do Depósito: 17/03/2009

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: DERIVADOS DE TIENOPIRIDONA COMO ATIVADORES DA PROTEÍNA QUINASE ATIVADA POR AMP (AMPK), SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E MEDICAMENTOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/4365; C07D 495/04; A61P 3/00; A61P 9/00; A61P 35/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2008 EP 082903642.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): DANIEL CRAVO; SOPHIE HALLAKOU-BOZEC; FRANCK LEPIFRE; CHRISTINE CHARON.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009001937 de 17/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/124636 de 15/10/2009

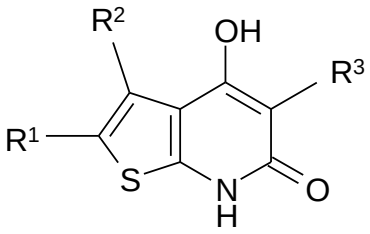
(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/09/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE TIENOPIRIDONA COMO ATIVADORES DA PROTEÍNA QUINASE ATIVADA POR AMP (AMPK). A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) em que R1, R2 e R3 são como definidos na reivindicação 1, incluindo composições farmacêuticas das mesmas e para o seu uso no tratamento e/ou na prevenção de doenças e distúrbios modulados pelo agonistas de AMP. A invenção é também dirigida aos intermediários e a um método de preparação dos compostos de fórmula (I).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE TIENOPIRIDONA COMO ATIVADORES DA PROTEÍNA QUINASE ATIVADA POR AMP (AMPK), SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E MEDICAMENTOS".**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere aos derivados de tienopiridona que são ativadores da proteína quinase ativada por AMPK (AMPK) de Fórmula (I).



(I)

[002] A invenção também se refere à preparação e ao uso destas tienopiridonas no tratamento de distúrbios, tais como a diabetes, a síndrome metabólica, a obesidade, o câncer, a inflamação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] A invenção teve o objetivo de encontrar novos compostos que tivessem propriedades valiosas, em particular os que pudessem ser usados para a preparação de medicamentos.

[004] A presente invenção se refere aos compostos que são úteis no tratamento e/ou na prevenção de doenças, tais como a diabetes, a síndrome metabólica, a obesidade, o câncer, a inflamação.

[005] Proporcionam-se também métodos de tratar as doenças e os distúrbios que podem ser tratados por ativação da AMPK, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto desta invenção.

[006] A presente invenção, portanto, se refere aos compostos de acordo com a invenção como medicamentos e/ou ingredientes ativos de medicamentos no tratamento e/ou na profilaxia das referidas doenças e ao uso dos compostos de acordo com a invenção para a

preparação de uma substância farmacêutica para o tratamento e/ou a profilaxia das ditas doenças e também a um processo para o tratamento das ditas doenças, o qual compreende a administração de um ou mais compostos de acordo com a invenção a um paciente que necessita de tal administração.

[007] Surpreendentemente, verifica-se que os derivados de tienopiridona ativam a AMPK; portanto, estes compostos são especialmente adequados para a prevenção e o tratamento de diabetes, síndrome metabólica, obesidade, câncer, inflamação. Verificou-se que os compostos de acordo com a invenção e os seus sais têm propriedades farmacológicas muito valiosas, ao mesmo tempo sendo bem tolerados. Em particular, eles exibem efeitos ativadores da AMPK.

[008] O hospedeiro ou o paciente pode pertencer a qualquer espécie mamífera, por exemplo, uma espécie de primata, particularmente os seres humanos; os rodentes, incluindo os camundongos, os ratos e os hamsters; os coelhos; os cavalos, as vacas, os cães, os gatos, etc. Os modelos de animais são de interesse para as investigações experimentais, onde eles propiciam um modelo para o tratamento de uma doença humana.

[009] A AMPK está bem estabelecida como um sensor e regulador da homeostasia da energia celular (Hardie D.G. e Hawley S.A; "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" Bioassays, 23, 1112, (2001), Kemp B.E. e outros, "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", Biochem; Soc. Transactions, 31, 162 (2003)). A ativação alostérica desta quinase devido aos níveis de AMP ascendentes ocorre nos estados de esgotamento da energia celular. A fosforilação resultante das enzimas-alvo por serina/Treonina resulta em uma adaptação do metabolismo celular ao estado de baixa energia. O efeito líquido das alterações

induzidas pela ativação da AMPK é a inibição dos processos de consumo de ATP e a ativação das vias de geração de ATP e, portanto, a regeneração dos estoques de ATP. Os exemplos de substratos da AMPK incluem a acetil-CoA carboxilase (ACC) e a HMG-CoA - redutase (Carling D. e outros, "A commun bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", FEBS letters, 223, 217 (1987)). A fosforilação e, consequentemente, a inibição da ACC resulta em uma diminuição na síntese de ácidos graxos (consumo de ATP) e, ao mesmo tempo, em um aumento na oxidação dos ácidos graxos (geração de ATP). A fosforilação e a inibição resultante da HMG-CoA-redutase resultam em uma diminuição na síntese de colesterol. Os outros substratos da AMPK incluem a lipase sensível a hormônios (Garton A. J. e outros ‘phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by AMP-activated protein kinase; A possible antilipolytic mechanism", Eur. J. Biochem. 179, 249, (1989)), a glicerol-3-fosfato aciltransferase (Muoio D. M. e outros "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltranferase is a novel target", Biochem. J., 338, 783, (1999)), a malonil-CoA descarboxilase (Sarah A. K. e outros, "activation of malonyl- CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-caboxamide-1-□-D-ribofuranoside", J. Biol. Chem., 275, 24279, (2000)).

[0010] A AMPK está também implicada na regulação do metabolismo do fígado. A produção elevada de glicose pelo fígado é uma causa principal da hiperglicemia por jejum na T2D (Saltiel e outros, "new perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes, cell 10, 517-529 (2001)). A

gliconeogênese no fígado é regulada por múltiplas enzimas, tais como a fosfoenolpiruvato carboxilquinase (PEPCK) e a glicose-6-fosfatase (G6Pase). A ativação da AMPK suprime a transcrição destes genes nas células de hepatoma (Lochhead e outros, "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)).

[0011] A ativação da AMPK também infrarregula a gliconeogênese que atua sobre alguma outra expressão dos genes. Estes efeitos podem ser devidos a sua capacidade de infrarregular os fatores-chave de transcrição, tais como o SREBP-1c (Zhou G. e outros, " Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action" J. Clin. Invest., 108, 1167 (2001)), o ChREBP (Kawaguchi T. e outros, "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 envolvido em□ (Leclerc I. e outros, "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)) ou por fosforilação direta de coativadores transcricionais, tais como o p300 (Yang W; e outros, "Regulation of transcription by AMP-activated protein kinase; Phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" J. Biol. Chem. 276, 38341 (2001)) e o TORC2.

[0012] A AMPK é considerada como uma candidata atraente para a captação de glicose no músculo esquelético induzida por contração, porque ela é ativada em paralelo com a elevação no AMP e uma redução nos estoques de energia da fosfato creatina (Hutber e outros, "Electrical stimulation inactivates muscle acetyl - CoA carboxylase and increases AMP-activated protein kinase" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272, E262-E66 (1997)). Além disso, a ativação da AMPK

induzida pelo AICAR aumenta a captação de glicose (Merrill e outros, "AICA Riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273, E1107-E1112 (1997)) concomitantemente com a fusão do transportador de glicose 4 (GLUT4) com a membrana plasmática (Kurth-Kraczek "5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, Diabetes, 48, 2□1667-1671 (1999)). A superexpressão de uma subunidade inativa de quinase no músculo esquelético elimina o AICAR, porém parcialmente prejudica a captação de glicose estimulada pela contração (Mu J. e outros, "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle, Mol. Cell. 7, 1085-1094 (2001)). Estas constatações sugerem que as vias adicionais mediam a captação de glicose induzida por contração, visto que é aparente que a AMPK media os efeitos do AICAR sobre a captação de glicose.

[0013] Apesar do estudo extenso sobre os estímulos a montante que ativam a AMPK, a investigação sobre o(s) substrato(s) a jusante da captação de glicose mediada pela AMPK é deficiente. Os artigos mais recentes revelaram que o substrato de Akt de 160 kDa (AS160) é um substrato importante a jusante de Akt que está envolvido na captação de glicose estimulada por insulina. Além da insulina, a contração e a ativação da AMPK pelo AICAR estão associadas com a fosforilação aumentada do AS160 no músculo esquelético do rodente. A fosforilação do AS160 é prejudicada ou eliminada no músculo esquelético de camundongos nocautes de AMPK a2, nocautes de g3, e inativos de a2-quinase em resposta ao tratamento de AICAR (Treeback e outros, AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, Diabetes (2006)). Isto confirma as constatações da captação de glicose estimulada por AICAR prejudicada no músculo esquelético

destes camundongos (Jorgensen S..B. e outros Knockout of the a2 but not a1 5’-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1b-4 ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, J. Biol. Chem. 279, 1070-1079 (2004)). Portanto, o AS160 pareceu ser um alvo a jusante da AMPK na mediação da captação de glicose no músculo esquelético.

[0014] Considerados juntos, todos estes efeitos metabólicos proporcionam evidência que a AMPK suprime a gliconeogênese no fígado e a produção de lipídios, ao mesmo tempo diminuindo o depósito hepático de lipídios via oxidação aumentada dos lipídios, desse modo melhorando o perfil de glicose e lipídios na T2D.

[0015] Mais recentemente, tornou-se aparente um envolvimento da AMPK na regulação do metabolismo de energia não somente celular, como também do corpo inteiro. Mostrou-se que o hormônio derivado de adipócitos leptina resulta em uma estimulação da AMPK e, portanto, em um aumento na oxidação do ácido graxo no músculo esquelético (Minokoshi Y.e outros, "leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase", Nature, 415, 339 (2002)). A adiponectina, um outro hormônio derivado de adipócitos que resulta no metabolismo aperfeiçoado de carboidratos e lipídios, demonstrou estimular a AMPK no fígado e músculo esquelético (Yamanauchi T. e outros, "adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", Nature Medicine, 8, 1288, (2002)), Tomas E. e outros, " 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)). A ativação da AMPK nestas circunstâncias parece ser independente do aumento dos níveis celulares de AMP, porém mais exatamente devida à fosforilação por

uma ou mais quinases a jusante ainda a serem identificadas.

[0016] Com base nas informações das consequências acima mencionadas da ativação da AMPK, seriam esperados efeitos benéficos profundos a partir da ativação in vivo da AMPK. No fígado, a expressão diminuída das enzimas gliconeogênicas reduziria a produção de glicose hepática e melhoraria a homeostasia da glicose total, e a inibição direta e/ou a expressão reduzida de enzimas-chave no metabolismo do lipídio aumentariam a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos, com a melhora resultante da homeostasia da glicose e, devido a uma redução no acúmulo de triglicerídeos dentro dos miócitos, na ação melhorada da insulina. Finalmente, o aumento no gasto de energia deve resultar em uma diminuição no peso do corpo. A combinação destes efeitos na síndrome metabólica seria esperada reduzir significativamente o risco de adquirir doenças cardiovasculares.

[0017] Diversos estudos em rodentes suportam esta hipótese (Bergeron R. e outros "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), Song S.M. e outros, 5- aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", Diabetologia, 45, 56 (2002), Halseth A.E. e outros, "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. e outros, " Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", Diabetes, 51, 2199 (2002)). Até recentemente, a maior parte dos estudos in vivo baseava-se no ativador da AMPK AICAR, um precursor de ZMP permeável na célula. O ZMP atua como um imitador do AMP

intracelular e, quando acumulado até níveis altos suficientes, é capaz de estimular a atividade da AMPK (Corton J.M. e outros "5-aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", Eur. J. Biochem., 229, 558 (1995)). Entretanto, o ZMP também atua como um imitador do AMP na regulação de outras enzimas e, portanto, não é um ativador específico da AMPK (Musi N. e Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", Current Drug Targets-immune, Endocrine and Metabolic Disorders, 2 119 (2002)). Diversos estudos in vivo demonstraram os efeitos benéficos da administração tanto aguda quanto crônica de AICAR nos modelos de rodentes de obesidade e diabetes do tipo 2 (Bergeron R. e outros, "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboximide-1b-D ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", Diabetes, 50, 1076, (2001), Song S.M. e outros, "5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide treatment improves glucose homeostasis in insulin resistant diabetic (ob/bo) mice" , Diabetologia, 45, 56, (2002), Halseth A.E. e outros,"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. e outros, "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", Diabetes, 51, 2199 (2002)). Por exemplo, a administração de AICAR por 7 semanas no rato Zucker (fa/fa) obeso resulta em uma redução nos triglicerídeos e ácidos graxos livres do plasma, um aumento no colesterol HDL, e uma normalização do metabolismo da glicose, como avaliada por um teste de tolerância à glicose oral (Minokoshi Y. e outros, "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", Nature, 415, 339, -2002)). Em ambos os camundongos ob/ob e db/db, a

administração de AICAR por 8 dias reduz a glicose sanguínea em 35% (Halseth A.E. e outros, "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", Biochem. Biophys. Res. Comm., 294, 798 (2002)). Além do AICAR, verificou-se que o fármaco para diabetes metformina pode ativar a AMPK in vivo em altas concentrações (Zhou G. e outros,"Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. Clin. Invest., 108, 1167,(2001), Musi N. e outros," Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", Diabetes, 51, 2074, (2002)), embora tenha que ser determinado até que ponto a sua ação antidiabética baseia-se nesta ativação. Como com a leptina e a adiponectina, o efeito estimulador da metformina é indireto, via ativação de uma quinase a montante (Zhou G. e outros,"Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", J. Clin. Invest., 108, 1167, (2001)). Mais recentemente, descreveu-se um ativador da AMPK de molécula pequena. Este ativador da AMPK direto, chamado A-769662, um membro da família da Tienopiridona, induz in vivo uma diminuição na glicose e triglicerídeos plasmáticos (Cool. B. e outros, "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)).

[0018] Além da intervenção farmacológica, diversos modelos de camundongos transgênicos têm sido desenvolvidos nos últimos anos, e os resultados iniciais estão se tornando disponíveis. A expressão de AMPK negativa dominante no músculo esquelético de camundongos transgênicos demonstrou que o efeito do AICAR sobre o estímulo do transporte de glicose é dependente da ativação da AMPK (Mu J. e outros, "Role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia regulated glucose transport in skeletal muscle", Molecular Cell,

7, 1085, (2001)) e, portanto, provavelmente não causado por efeitos não específicos do ZMP. Estudos similares em outros tecidos auxiliarão a definir adicionalmente as conseqüências da ativação da AMPK. Espera-se que a ativação farmacológica da AMPK tenha benefícios na síndrome metabólica, com metabolismo melhorado da glicose e do lipídio e uma redução no peso do corpo. Para qualificar um paciente como tendo síndrome metabólica, três dos cinco critérios a seguir devem ser atendidos: pressão sanguínea elevada acima de 130/85 mm de Hg, glicose no sangue em jejum acima de 110 mg/dl, obesidade abdominal acima de 101,6 cm (40 pol.) (homens) ou 88,9 cm (35 pol.) (mulheres) de circunferência da cintura, e alterações dos lipídios no sangue como definidas por aumento nos triglicerídeos acima de 150 mg/dl ou diminuição do colesterol HDL abaixo de 40 mg/dl (homens) ou 50 mg/dl (mulheres). Portanto, os efeitos combinados que podem ser atingidos através da ativação da AMPK em um paciente que se qualifica como tendo síndrome metabólica despertaria o interesse deste alvo.

[0019] O estímulo da AMPK mostrou estimular a expressão da proteína de separação 3 (UCP3) no músculo esquelético (Zhou m. e outros, "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", AM. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 279, E622, (2000)) e poderia, portanto, ser um modo de impedir o dano a partir das espécies de oxigênio reativas. A NO sintase endotelial (eNOS) mostrou ser ativada através da fosforilação mediada pela AMPK (Chen Z.-P. e outros, "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", FEBS Letters, 443, 285, (1999)), portanto, a ativação da AMPK pode ser usada para melhorar os sistemas circulatórios locais.

[0020] A AMPK tem uma função de regular a via de mTOR. O mTOR é uma serina/treonina quinase e é um regulador-chave da

síntese proteica. Para inibir o crescimento das células e proteger as células da apoptose induzida por jejum de glicose, a AMPK fosforila o TSC2 em Thr-1227 e Ser-1345, aumentando a atividade do complexo de TSC1 e TSC-2 de inibir o m-TOR. Além disso, a AMPK inibe a ação do mTOR por fosforilação sobre Thr-2446. Assim, a AMPK indireta e diretamente inibe a ativação do mTOR para limitar a síntese proteica. A AMPK pode também ser um alvo terapêutico para muitos cânceres que têm ativação constitutiva da via de sinalização de PI3K-Akt. O tratamento de diversas linhagens de células de câncer pelo AICAR atenuou a proliferação das células nos estudos tanto in vitro quanto in vivo (Giri R; R.,"5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4- ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase (AMPK", J. Biol. Chem. (2005)). Dois artigos ligam o tratamento da metformina com um risco menor de câncer em pacientes diabéticos (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", BMJ, 330,1304-1305, (2005)).

[0021] A ativação da AMPK pelo AICAR mostrou reduzir a expressão das enzimas lipogênicas FAS e ACC, resultando na supressão da proliferação nas células de câncer da próstata. Muitas células de câncer mostram uma taxa notadamente aumentada de síntese do ácido graxo de novo, correlacionada com altos níveis de FAS. A inibição da FAS suprime a proliferação das células de câncer e induz a morte celular. Assim, a ativação da AMPK e a inibição da atividade da FAS é um alvo claro para a terapia farmacológica de cânceres.

[0022] Em algumas publicações, descreveu-se que o AICAR, como um ativador da AMPK, exerce doenças anti-inflamatórias. Observou-se que o AICAR atenua a produção de citocinas pró-inflamatórias e mediadores (S. Giri e outros J. Neuroscience 2004, 24:479-487), o AICAR, no modelo de rato e in vitro, atenua a

progressão da EAE por limitação da infiltração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (BBB) (N. Nath. E outros J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad e outros J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) e sugeriu-se recentemente que os agentes ativadores da AMPK atuam como agentes anti-inflamatórios e podem possuir um potencial terapêutico na doença de Krabbe/doença do que se contrai (um distúrbio neurológico hereditário) (S.Giri e outros J. Neurochem., 19 de março de 2008).

TÉCNICA ANTERIOR

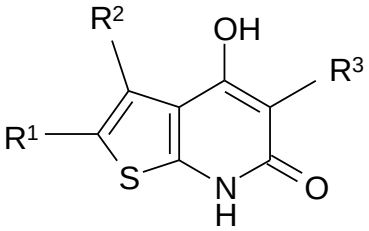
[0023] A US 5.602.144 descreve derivados de tienopiridona para o tratamento de isquemia cerebral ou esquizofrenia.

[0024] A US 7.119.205 descreve derivados de tienopiridonas, úteis para o tratamento de diabetes, obesidade, como ativadores da AMPK.

[0025] O WO 2007019914 descreve derivados de tienopiridona, úteis para o tratamento de diabetes, obesidade, como ativadores da AMPK.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0026] A invenção se refere aos compostos da Fórmula (I)



(I)

na qual:

[0027] R^1 significa H, A, OA, OH, Hal, NO_2, COOA, COOH, CHO, COA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CN, SO_2A, SO_2NH_2, Ar ou Het,

[0028] R^2, R^3, cada um, independentemente um do outro, significam Ar ou Het,

[0029] Ar significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH_2, NHA, NA_2, NO_2, COOA, COOH, $CONH_2$,

CONA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$, C(=NH)NHOH e/ou Het,

[0030] Het significa um heterociclo insaturado ou aromático, mono- ou bicíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, o qual pode ser mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO_2, NH_2, NHA, NA_2, $CONH_2$, CONHA e/ou $CONA_2$,

[0031] A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br, ou

[0032] significa cicloalquila tendo 3-7 átomos de C,

[0033] Hal significa F, Cl, Br ou I,

[0034] e os seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões,

[0035] excluindo os compostos da Fórmula (I) onde

- R^1 = H ; R^2 = fenila; R^3= 3-metoxifenila
- R^1 = H ; R^2 = R^3 = fenila
- R^1 = H , R^2 = fenila, R^3 = 2-tiazoíla.

[0036] Alguns compostos preferidos de Fórmula (I) são os que seguem:

[0037] 3,5-difenil-4-hidróxi-2-metil-6,7- di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0038] 3,5-difenil- 4-hidróxi-6-oxo-6,7- di-hidro-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila,

[0039] 3,5-difenil-4-hidróxi-6-oxo-6,7- di-hidro-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etila,

[0040] ácido 3,5-difenil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico,

[0041] 3,5-difenil-4-hidróxi-N-metil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

[0042] 3,5-difenil- 4-hidróxi-2-hidroximetil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]-piridin-6-ona,

[0043] 4-hidróxi-2,3,5-trifenil- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0044] 3,5-difenil-4-hidróxi-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridina-carboxamida,

[0045] 3,5-difenil-4-hidróxi-2-metilsulfonil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0046] 2-ciano-3,5-difenil-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0047] 4-hidróxi-5-(2-hidroxifenil)-3-fenil-2-metil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0048] 4-hidróxi-5-(2-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0049] 2-cloro-4-hidróxi-5-(2-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0050] 2-cloro-4-hidróxi-5-(2-hidroxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0051] 2-cloro-4-hidróxi-5-(2-benziloxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0052] 4-hidróxi-3-fenil-5-(piridin-4-il)-2-metil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[0053] 4-hidróxi-3-fenil -5-(piridina-3-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0054] 4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0055] 2-cloro-4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[0056] 4-hidróxi-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0057] 2-cloro-4-hidróxi-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0058] 4-hidróxi-5-(4-cianofenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-

b]piridin-6-ona,

[0059] 4-hidróxi-5-(4-dimetilaminofenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0060] 4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-2-metil-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0061] 4-hidróxi-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0062] 2-cloro-4-hidróxi-5-(4-(aminoidróxi-iminometil)fenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0063] 2-cloro-4-hidróxi-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0064] ácido 4-(2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,

[0065] 2-cloro-4-hidróxi-5-(4-trifluormetilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0066] 4-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

[0067] N-metil-4-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

[0068] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[0069] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-hidrofenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[0070] 4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)-2-metil-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0071] 4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0072] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-cianofenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[0073] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-(aminoidróxi-iminometil)fenil)-3-fenil-

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

[0074] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0075] ácido 3-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,

[0076] 4-hidróxi-5-(3-trifluormetilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0077] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-trifluormetilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0078] cloridrato de 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-aminoiminometilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[0079] N-metil-3-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

[0080] 3-(4-bromofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[0081] 3-(4-clorofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0082] 3-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0083] 2-cloro-3-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[0084] 3-(4-bromofenil)-4-hidróxi-5-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0085] 3-(4-bromofenil)-4-hidróxi-5-(piridin-4-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0086] 3-(4-bromofenil)-4-hidróxi-5-(piridin-2-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0087] 4-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0088] 4-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-

b]piridin-6-ona,

[0089] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0090] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0091] 4-hidróxi-3-(naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0092] 2-cloro-4-hidróxi-3-(naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0093] 4-hidróxi-3-(1-hidróxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0094] 2-cloro-4-hidróxi-3-(1-hidróxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0095] 4-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0096] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[0097] 4-hidróxi-3-(4-trifluormetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0098] 4-hidróxi-3-(4-n-butilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[0099] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-n-butilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00100] 4-hidróxi-3-(4-hidroximetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00101] 4-hidróxi-3-(4-terc-butilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00102] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-terc-butilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00103] 4-hidróxi-3,5-di-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-

b]piridin-6-ona,

[00104] 4-hidróxi-3,5-di-(4-hidroxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00105] 4-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-5-(4-fluorfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00106] 4-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-5-(4-fluorfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00107] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-5-(4-fluorfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00108] 4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-5-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00109] 4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-5-(4-hidroxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00110] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00111] ácido 3-(2-cloro-4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,

[00112] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00113] 4-(4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

[00114] 4-hidróxi-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00115] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00116] 4-hidróxi-3-(3-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00117] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-etoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00118] 3-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-

b]piridin-6-ona,

[00119] 2-cloro-3-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00120] 4-hidróxi-3-(3-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00121] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00122] 3-(3-bromofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00123] 4-hidróxi-3-(3-hidroximetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00124] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidroximetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00125] 4-hidróxi-3-(3-metilsulfonilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00126] ácido 3-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,-3-b]piridin-3-il)benzoico,

[00127] 4-hidróxi-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00128] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00129] 4-hidróxi-3-(2-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00130] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00131] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-benziloxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00132] 3-(2-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00133] 2-cloro-3-(2-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-

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

[00134] 3-(2-bromofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00135] 3-(2-clorofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00136] 2-cloro-3-(2-clorofenil)- 4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,-3-b]piridin-6-ona,

[00137] 4-hidróxi-3-(2-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00138] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00139] 3-(2,4-dimetoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00140] 3-(2,4-di-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00141] 3-(2-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00142] 2-cloro-3-(2-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00143] 3-(2-flúor-4-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00144] 2-cloro-3-(2-flúor-4-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00145] 3-(2,4-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00146] 2-cloro-3-(2,4-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00147] 3-(5-cloro-2-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00148] 3-(2-benzilóxi-4-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-

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

[00149] 3-(2-benzilóxi-4-fluorfenil)-2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00150] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-fluorfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00151] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-fluorfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00152] 3-(3,5-dibenziloxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00153] 3-(3,5-di-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00154] 3-(3,5-dimetoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00155] 3-(2-benzilóxi-5-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00156] 3-(3-flúor-4-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00157] 2-cloro-3-(3-flúor-4-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00158] 3-(3-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00159] 2-cloro-3-(3-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00160] 4-hidróxi-3-(3-metóxi-4-bromofenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00161] 4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-bromofenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00162] 3-(5-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00163] 2-cloro-3-(5-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-

hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00164] 3-(2-benzilóxi-5-fluorfenil)-2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00165] 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00166] 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00167] 3-(2,6-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00168] 2-cloro-3-(2,6-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00169] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-5-metoxifenil)- 5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00170] 3-(2-benzilóxi-5-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00171] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00172] 4-hidróxi-3-(2-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00173] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00174] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)- 5-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[00175] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00176] 4-hidróxi-3-(3-metóxi-4-metilfenil)- 5-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[00177] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00178] 4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)- 5-fenil-6,7-di-hidro-tieno-

[2,3-b]piridin-6-ona,

[00179] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00180] 4-hidróxi-3-(2-metóxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00181] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00182] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00183] 4-hidróxi-3-(2,6-di-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00184] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-6-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00185] 3-(1,4-benzodioxan-6-il)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00186] 3-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00187] 2-cloro-3-(3,4-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00188] ácido 4-(4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,

[00189] ácido 4-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-3-il)benzoico,

[00190] 3-(3-carboxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00191] 3-(furan-2-il)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00192] 2-cloro-3-(furan-2-il)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00193] 3-(pirazin-2-il)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-

b]piridin-6-ona,

[00194] 4-hidróxi-5-fenil-3-(piridin-3-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00195] 2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-3-(piridin-3-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00196] 4-hidróxi-5-fenil-3-(piridin-4-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00197] 2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-3-(piridin-4-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00198] 2-bromo-3,5-difenil-4-hidróxi- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00199] 2-cloro-3,5-difenil-4-hidróxi- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

[00200] Uma seleção destes compostos preferidos é

[00201] 2-ciano-3,5-difenil- 4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00202] 4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00203] 4-hidróxi-3-(1-hidróxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00204] 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00205] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-5-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00206] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00207] 4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00208] 4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00209] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00210] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00211] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00212] 2-cloro-3-(5-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00213] 2-cloro-4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00214] 2-cloro-4-hidróxi-3-(1-hidróxi-naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00215] N-metil-3-(2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-3-il)benzamida,

[00216] 4-hidróxi-5-(2-metoxifenil)-2-metil-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00217] 2-cloro-4-hidróxi-5-(2-metilfenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[00218] 2-cloro-5-(2-fluorfenil)- 4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,-3-b]piridin-6-ona,

[00219] 2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-5-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00220] 2-cloro-4-hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00221] 2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-5-(tiofen-2-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00222] 2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-5-(tiofen-3-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00223] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metiloxazol-5-il)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00224] 2-cloro-5-(4-trifluormetilfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00225] 2-cloro-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00226] 2-cloro-5-(4-clorofenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00227] 2-cloro-4-hidróxi-5-(4-metilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00228] 2-cloro-5-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00229] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00230] 2-cloro-4-hidróxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00231] 2-cloro-3-(4-clorofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00232] 2-cloro-4-hidróxi-3-(naft-1-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00233] 3-(2-etoxipiridin-5-il)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00234] 2-cloro-3-(4-etilfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00235] 2-cloro-4-hidróxi-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00236] 2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-3-(4-propilfenil)- 6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

[00237] 2-cloro-4-hidróxi-3-(1-hidróxi-5-cloronaft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00238] 2-cloro-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-3-(1-hidroxinaft-2-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00239] 2-cloro-4-hidróxi-3-(1-hidroxinaft-2-il)-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00240] 2-cloro-3-(4-flúor-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00241] 3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00242] 2-cloro-4-hidróxi-3-(5-flúor-2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00243] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00244] 3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00245] Ácido 3-[2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-benzoico,

[00246] 2-cloro-3-(4,5-diflúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00247] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00248] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00249] 2-cloro-4-hidróxi-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00250] 2-cloro-3-(3-flúor-4-metil-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00251] 3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00252] 3-(3-flúor-4-metil-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00253] 3-(3-flúor-4-metil-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-(4-fluorfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00254] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metóxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00255] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00256] 2-cloro-3-(4-fluorfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00257] 3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00258] 3-(3-flúor-2-metóxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00259] 2-cloro-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00260] 2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4,5-dimetilfenilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00261] 2-cloro-3-(3,4-diflúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00262] 2-cloro-3-(4-etil-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00263] 2-cloro-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00264] 2-flúor-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00265] 2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

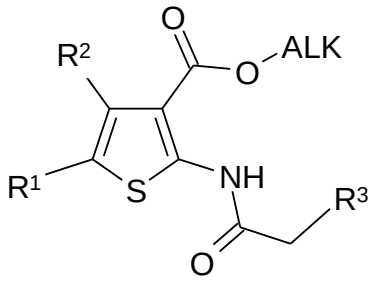
[00266] 2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

[00267] 2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

[00268] A invenção se refere aos compostos da Fórmula I e aos seus sais, e a um processo para a preparação dos compostos da

Fórmula I de acordo com as Reivindicações 1-11 e de seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros,

[00269] caracterizado pelo fato de que um composto da Fórmula (II)



(II)

[00270] onde R^1, R^2, R^3 têm os significados indicados na Reivindicação 1,

[00271] e ALQ significa C_1-C_6 alquila

[00272] é ciclizado sob condições básicas,

[00273] e/ou uma base ou ácido da Fórmula I é convertido em um de seus sais.

[00274] A invenção também se refere às formas racêmicas, formas tautoméricas, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e sais orgânicos ou minerais dos compostos da Fórmula geral (I), bem como suas formas cristalinas, incluindo as suas formas polimórficas e as formas polimórficas dos compostos de Fórmula (I).

[00275] A presente invenção é dirigida não somente às misturas racêmicas destes compostos, como também aos seus estereoisômeros individuais e/ou diastereoisômeros, e também como misturas destes em todas as proporções.

[00276] A invenção também se refere aos estereoisômeros (incluindo os isômeros E, Z) e aos hidratos e solvatos destes compostos. Os solvatos dos compostos são considerados significar as aduções das moléculas inertes de solventes sobre os compostos, que se formam devido à sua força atrativa mútua. Os solvatos são, por exemplo, os mono- ou os di-hidratos ou alcoolatos.

[00277] Os compostos de Fórmula I também significam os seus

derivados farmaceuticamente utilizáveis, bem como os seus solvatos.

[00278] Os derivados farmaceuticamente utilizáveis são considerados significar, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e também os assim chamados compostos de profármacos. Os derivados de profármacos são considerados significar os compostos da Fórmula I que tenham sido modificados com, por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que sejam rapidamente clivados no organismo para formar os compostos ativos de acordo com a invenção.

[00279] Estes também incluem os derivados de polímeros biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, conforme é descrito, por exemplo, no Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

[00280] O termo "profármaco", conforme usado neste documento, se refere a qualquer composto que, quando administrado a um sistema biológico, gere a substância de "fármaco" (um composto biologicamente ativo) como resultado de reação(ões) química(s) espontânea(s), reação(ões) química(s) catalisada(s) por enzima, e/ou reação(ões) química(s) metabólica(s).

[00281] A expressão "quantidade efetiva" significa a quantidade de um medicamento ou ingrediente ativo farmacêutico que causa uma resposta biológica ou médica, a qual é buscada ou visada, por exemplo, por um pesquisador ou médico, em um tecido, sistema, animal ou ser humano.

[00282] Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade que, comparada com um paciente correspondente que não recebeu esta quantidade, tem a seguinte consequência:

[00283] o tratamento melhorado, a cura, a prevenção ou a eliminação de uma doença, síndrome, condição, enfermidade, distúrbio, ou a prevenção de efeitos colaterais ou também a redução

no progresso de uma doença, condição, distúrbio ou efeitos colaterais, ou também a redução no progresso de uma doença, condição ou distúrbio.

[00284] A expressão "quantidade terapeuticamente efetiva" também inclui as quantidades que são efetivas para aumentar a função fisiológica normal.

[00285] A invenção também se refere às misturas dos compostos da Fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo, as misturas de dois diastereoisômeros, por exemplo, na razão 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

[00286] Estas são particular e preferivelmente as misturas dos compostos estereoisoméricos.

[00287] Para todos os radicais que ocorrem mais do que uma vez, os seus significados são independentes um do outro.

[00288] Acima e abaixo, os radicais e os parâmetros R1, R2, R3 têm os significados indicados para a Fórmula I, a não ser que expressamente indicado de outro modo.

[00289] A significa alquila, é não-ramificado (linear) ou ramificado, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A preferivelmente significa metila, além disso etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, adicionalmente também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1- , 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1- , 2- , 3- ou 4-metilpentila, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, mais preferivelmente, por exemplo, trifluormetila.

[00290] A muito particular e preferivelmente significa alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluormetila, pentafluoretila ou 1,1,1-trifluoretila.

[00291] Ademais, A preferivelmente significa alquila nãoramificada

ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F e/ou Cl.

[00292] A cicloalquila preferivelmente significa ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila.

[00293] R^1 preferivelmente significa H, A, Hal, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CN, SO_2A, SO_2NH_2 ou fenila.

[00294] R^2 preferivelmente significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$ e/ou SO_2A

[00295] ou significa Het.

[00296] R^3 preferivelmente significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, NH_2, NHA, NA_2, COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$ e/ou C(=NH)NHOH ou significa Het.

[00297] Ar significa, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorfenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p- clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-ureidofenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-carboximetilfenila, o-, m- ou p-carboximetoxifenila, mais preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-

ou 3,5-difluorfenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-diflúor-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

[00298] Independente de mais substituições, Het significa, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, mais preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8--inolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, mais preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila.

[00299] Os radicais heterocíclicos podem também ser parcial ou completamente hidrogenados.

[00300] Het pode, assim, também significar, por exemplo, 2,3-di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, mais preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluormetilenodióxi)-fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou também 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, mais preferivelmente 2,3-di-hidrobenzofuranila ou 2,3-di-hidro-2-oxofuranila.

[00301] Het preferivelmente significa um heterociclo aromático mono- ou bicíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S.

[00302] Mais preferivelmente, Het significa piridila, pirimidinila, furanila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, pirrolila, tiazolila, isotiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila, indolila, benzimidazolila ou indazolila.

[00303] Desse modo, a invenção se refere, em particular, aos compostos da Fórmula I na qual pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos preferidos de compostos podem ser expressos pelas subFórmulas Ia a

Ig a seguir, que estão de acordo com a Fórmula I e nas quais os radicais não designados em maior detalhe têm o significado indicado para a Fórmula I, porém em que

[00304] em Ia R^1 significa H, A, Hal, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CN, SO_2A, SO_2NH_2 ou fenila;

[00305] em Ib R^2 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$ e/ou SO_2A ou

[00306] significa Het;

[00307] em Ic R^3 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, NH_2, NHA, NA_2, COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$ e/ou C(=NH)NHOH ou

[00308] significa Het;

[00309] em Id Het significa um heterociclo aromático, mono- ou bicíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S;

[00310] em Ie Het significa piridila, pirimidinila, furanila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, pirrolila, tiazolila, isotiazolila, tienila, triazolila, etrazolila, indolila, benzimidazolila ou indazolila;

[00311] em If A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br;

[00312] em Ig R^1 significa H, A, Hal, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CN, SO_2A, SO_2NH_2 ou fenila,

[00313] R^2 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$ e/ou SO_2A

ou

significa Het,

[00314] R^3 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, NH_2, NHA, NA_2, COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$ e/ou C(=NH)NHOH ou significa Het,

[00315] Het significa um heterociclo aromático, mono- ou bicíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S,

[00316] A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,

[00317] Hal significa F, Cl, Br ou I;

[00318] e os seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões.

Preparação dos derivados de tienopiridona da Fórmula (I)

[00319] Os compostos da presente invenção podem ser preparados em diversos métodos conhecidos para os versados na técnica, incluindo, porém não limitados aos descritos abaixo, ou através de modificações destes métodos por aplicação de técnicas padrões, conhecidas para os versados na técnica de síntese orgânica. Todos os processos descrito na associação com a presente invenção são contemplados a serem praticados em qualquer escala, incluindo miligrama, grama, multigrama, quilograma, multiquilograma ou escala industrial comercial.

[00320] Será apreciado que os compostos da presente invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimetricamente substituídos, e podem ser isolados nas formas opticamente ativas ou racêmicas. Desse modo, todas as formas quirais, diastereoisoméricas, racêmicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são concebidas, a não ser que a estereoquímica específica ou a forma isomérica seja especificamente indicada. Sabe-se bem na técnica como preparar tais formas opticamente ativas. Por exemplo, as misturas de

estereoisômeros podem ser separadas por técnicas padrões, incluindo, porém não limitadas á resolução das formas racêmicas, cromatografia normal, de fase reversa, e quiral, formação preferencial de sal, recristalização, e similares, ou por síntese quiral a partir de materiais de partida ativos ou por síntese quiral deliberada de centros-alvo.

[00321] Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger os grupos funcionais reativos, por exemplo, os grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes forem desejados no produto final, para evitar a sua participação indesejada nas reações. Podem ser usados grupos protetores convencionais de acordo com a prática padrão, por exemplo, vide T.W. Greene e P. G. M. Wuts em Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie em Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

[00322] Algumas reações podem ser realizadas na presença de uma base. Não há nenhuma restrição particular sobre a natureza da base a ser usada nesta reação, e qualquer base convencionalmente usada nas reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui, desde que não tenha nenhum efeito adverso sobre outras partes da molécula. Os exemplos de bases adequadas incluem: hidróxido de sódio, carbonato de potássio, tertiobutilato de potássio, tertioamilato de sódio, trietilamina, hexametildissilazida de potássio, hidretos de metais de álcali, tais como o hidreto de sódio e o hidreto de potássio; compostos de alquil lítio, tais como o metil lítio e o butil lítio; e alcóxidos de metais de álcali, tais como o metóxido de sódio e o etóxido de sódio.

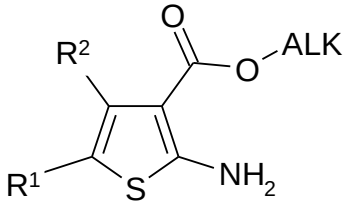
[00323] Normalmente, as reações são realizadas em um solvente adequado. Uma variedade de solventes pode ser usada, desde que não tenha nenhum efeito adverso sobre a reação ou sobre os reagentes envolvidos. Os exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos, os quais podem ser hidrocarbonetos aromáticos,

alifáticos ou cicloalifáticos, tais como hexano, cicloexano, benzeno, tolueno e xileno; amidas, tais como dimetilformamida; alcoóis, tais como etanol e metanol, e éteres, tais como éter dietílico, dioxana e tetraidrofurano.

[00324] As reações podem ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas. Em geral, constata-se ser conveniente realizar a reação em uma temperatura de 0ºC a 150ºC (mais preferivelmente a partir aproximadamente da temperatura ambiente até 100ºC). O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, desde que a reação seja efetuada sob as condições preferidas resumidas acima, normalmente será suficiente um período de 3 horas a 20 horas.

[00325] O composto preparado deste modo pode ser recuperado da mistura de reação por meios convencionais. Por exemplo, os compostos podem ser recuperados por destilação do solvente da mistura de reação ou, se necessário, após a destilação do solvente da mistura de reação, despejamento do resíduo na água, seguido por extração com um solvente orgânico imiscível com a água e destilação do solvente do extrato. Adicionalmente, o produto pode, se desejado, ser adicionalmente purificado por diversas técnicas bastante conhecidas, tais como a recristalização, a precipitação novamente ou as diversas técnicas de cromatografia, notavelmente a cromatografia em coluna ou a cromatografia em camada fina preparativa.

[00326] Os compostos de Fórmula (II) preferivelmente são preparados por reação de um composto de Fórmula (III)



(III)

[00327] onde R^1 e R^2 têm os significados conforme indicados na reivindicação 1,

[00328] com um composto de Fórmula (IV)

$X\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}R^3$ (IV)

[00329] onde R^3 tem os significados como indicados na reivindicação 1,

[00330] e X significa um grupo hidroxila ou Cl, Br ou I.

[00331] Mais preferivelmente, X significa Cl ou Br.

[00332] O composto de partida (III) 2-aminotiofeno é um comercialmente disponível (chemos Gmbh, Fluorochem, Acros, Interchim) ou é facilmente preparado por uma pessoa versada na Técnica por uma reação de Gewald, descrita no Journal Heterocycle Chemistry, vol. 36 , página 333, 1999.

[00333] Nos compostos da Fórmula IV, X é preferivelmente Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou reativamente modificado, tal como, por exemplo, um éster ativado, uma imidazolida ou alquilsulfonilóxi tendo 1-6 átomos de carbono (preferivelmente metilsulfonilóxi ou trifluormetilsulfonilóxi) ou arilsulfonilóxi tendo 6-10 átomos de carbono (preferivelmente fenil- ou p-tolilsulfonilóxi).

[00334] Condições de reação:

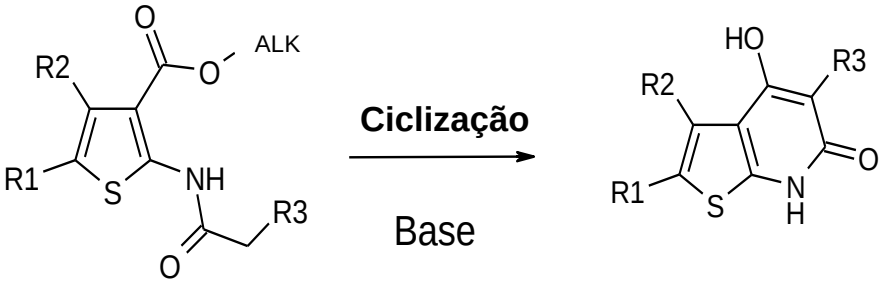
a) Reação do composto de Fórmula (III) com o composto de Fórmula (IV), onde X é um grupo hidroxila, na presença de um agente de condensação, na presença de uma base, tal como a piridina, a trietilamina, a di-isopropiletilamina, em um solvente aprótico como o tetraidrofurano, a acetonitrila, a 20 a 80ºC, preferivelmente de 20 até 30ºC.

[00335] O agente de acoplamento é um derivado de carbodi-imina descrito no link da internet (http://chemicalland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm) com preferivelmente o HBTU: hexafluorfosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-

tetrametilu-rônio.

b) Uma via química alternativa para preparar o composto de Fórmula (II) é a reação do composto (III) com o composto (IV), onde X é Cl, Br ou I, preferivelmente Cl ou Br, em um solvente aprótico como o tetraidrofurano, a dioxana, em uma temperatura compreendida entre 20 a 150 graus, preferivelmente entre 70 a 100º C.

[00336] Processo da síntese do composto de Fórmula (I)



Fórmula

Fórmula (I)

[00337] O composto da Fórmula (I) é preparado a partir do composto da Fórmula (II) por uma reação de ciclização, usando uma base, como por exemplo, o hexametildissililazano, um sal de potássio ou sódio, por exemplo, o tertioamilato de sódio ou potássio, o etilato de sódio, com uso preferivelmente de hexametildissilazida em um solvente inerte, preferivelmente em um solvente aprótico, como por exemplo, o tetraidrofurano, a dioxano, o tolueno, a 20ºC até 150ºC, preferivelmente 60 a 120 ºC, por 30 minutos até 24 horas, preferencialmente de 30 minutos até 1 hora.

[00338] Os solventes inertes adequados são, por exemplo, os hidrocarbonetos, tais como o hexano, o éter de petróleo, o benzeno, o tolueno ou o xileno; os hidrocarbonetos clorados, tais como o tricloroetileno, o 1,2-dicloroetano, o tetracloreto de carbono, o clorofórmio ou o diclorometano; os álcoois, tais como o metanol, o etanol, o isopropanol, o n-propanol, o n-butanol ou o terc-butanol; os éteres, tais como o éter dietílico, o éter di-isopropílico, o tetraidrofurano (THF) ou a dioxano; os éteres de glicol, tais como o éter monometílico

ou monoetílico de etileno glicol, o éter dimetílico de etileno glicol (diglime); as cetonas, tais como a acetona ou a butanona; as amidas, tais como a acetamida, a dimetilacetamida ou a dimetilformamida (DMF); as nitrilas, tais como a acetonitrila; os sulfóxidos, tais como o sulfóxido de dimetila (DMSO); o dissulfeto de carbono; os ácidos carboxílicos, tais como o ácido fórmico ou o ácido acético; os compostos nitro, tais como o nitrometano ou o nitrobenzeno; os ésteres, tais como o acetato de etila, ou as misturas dos referidos solventes.

Sais farmacêuticos e outras formas

[00339] Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma final que não seja de sal. Por outro lado, a presente invenção também inclui o uso destes compostos na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, os quais podem ser derivados de diversos ácidos e bases orgânicos e inorgânicos, por procedimentos conhecidos na técnica. As formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são, para a maior parte, preparadas por métodos convencionais. Se o composto da Fórmula I contiver um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado por reação do composto com uma base adequada, para dar o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, os hidróxidos de metais de álcali, incluindo o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio e o hidróxido de lítio; os hidróxidos de metais alcalinoterrosos, tais como o hidróxido de bário e o hidróxido de cálcio; os alcóxidos de metais alcalinos, por exemplo, o etóxido de potássio e o propóxido de sódio; e as diversas bases orgânicas, tais como a piperidina, a dietanolamina e a N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da Fórmula I estão também incluídos. No caso de certos compostos da Fórmula I, os sais de adição de ácidos podem ser formados por tratamento destes compostos com ácidos orgânicos e

inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, os halogenetos de hidrogênio, tais como o cloreto de hidrogênio, o brometo de hidrogênio ou o iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tais como o sulfato, o nitrato ou o fosfato e similar, e os sulfonatos de alquila e monoarila, tais como o etanossulfonato, o toluenossulfonato e o benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tais como o acetato, o tartarato, o maleato, o succinato, o citrato, o benzoato, o salicilato, o ascorbato e similares. Desse modo, os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I incluem os que seguem: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, di-hidrogenofosfato, dinitro-benzoato, sulfato de dodecila, etanossulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidro-xietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, benzoato de metila, monoidrogeno fosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, acetato de fenila, propionato de 3-fenila, fosfato, fosfonato, ftalato, porém isto não representa uma limitação.

[00340] Além disso, os sais de bases dos compostos de acordo com a invenção incluem os sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), potássio, sódio e zinco, porém isto não é pretendido representar uma limitação. Dos sais acima mencionados, é dada preferência ao amônio; aos sais dos metais álcali sódio e potássio, e aos sais dos

metais alcalinoterrosos cálcio e magnésio. Os sais dos compostos da Fórmula I que são derivados de bases não tóxicas orgânicas, farmaceuticamente aceitáveis, incluem os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, também incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas, e resinas trocadoras de íons básicas, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina (benzatina), dicicloexila-mina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, tretilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém isto não é pretendido representar uma limitação.

[00341] Os compostos da presente invenção, os quais contêm grupos contendo nitrogênio básico, podem ser quaternizados usando agentes, tais como os halogenetos de (C1-C4)alquila, por exemplo, o cloreto, o brometo e o iodeto de metila, etila, isopropila e terc-butila; os sulfatos de di(C1-C4)alquila, por exemplo, o sulfato de dimetila, dietila e diamila; os halogenetos de (C10-C18)alquila, por exemplo, o cloreto, o brometo e o iodeto de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila; e os halogenetos de aril(C1-C4)alquila, por exemplo, o cloreto de benzila e o brometo de fenetila. Os compostos solúveis tanto em água quanto em óleo, de acordo com a invenção, podem ser preparados usando tais sais.

[00342] Os sais farmacêuticos acima mencionados que são preferidos incluem o acetato, o trifluoracetato, o besilato, o citrato, o fumarato, o gliconato, o hemissuccinato, o hipurato, o cloridrato, o bromidrato, o isetionato, o mandelato, a meglumina, o nitrato, o oleato,

o fosfonato, o pivalato, o fosfato de sódio, o estearato, o sulfato, o sulfossalicilato, o tartarato, o tiomalato, o tosilato e a trometamina, porém isto não é pretendido representar uma limitação.

[00343] Os sais de adição de ácidos dos compostos básicos da Fórmula I são preparados colocando-se a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal em um modo convencional. A base livre pode ser regenerada colocando-se a forma de sal em contato com uma base e isolando-se a base livre em um modo convencional. As formas de bases livres diferem em certo aspecto das suas formas de sais correspondentes em relação a certas propriedades físicas, tais como a solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais normalmente correspondem às suas formas de bases livres respectivas.

[00344] Conforme mencionado, os sais de adição de bases farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são formados com metais ou aminas, tais como os metais álcali e os metais alcalinoterrosos ou as aminas orgânicas. Os metais preferidos são o sódio, o potássio, o magnésio e o cálcio. As aminas orgânicas preferidas são a N,N'-dibenziletilenodiamina, a cloroprocaína, a colina, a dietanolamina, a etilenodiamina, a N-metil-D-glucamina e a procaína.

[00345] Os sais de adição de bases dos compostos ácidos de acordo com a invenção são preparados colocando-se a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal em uma maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado colocando-se a forma de sal em contato com um ácido e isolando-se o ácido livre em um modo convencional. As formas de ácidos livres diferem em certo aspecto das suas formas de sais correspondentes em relação a certas propriedades físicas, tais como a solubilidade em solventes polares; para os propósitos da

invenção, entretanto, os sais normalmente correspondem às suas formas de ácidos livres respectivas.

[00346] Se um composto de acordo com a invenção contiver mais do que um grupo que seja capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis deste tipo, a invenção também inclui os sais múltiplos. As formas típicas de sais múltiplos incluem, por exemplo, o bitartarato, o diacetato, o difumarato, a dimetilglumina, o difosfato, o dissódio e o tricloridrato, porém isto não é pretendido representar uma limitação.

[00347] Em relação ao estabelecido acima, pode ser visto que a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" na presente conexão é considerada significar um ingrediente ativo que compreende um composto da Fórmula I na forma de um de seus sais, em particular se esta forma de sal conferir propriedades farmacocinéticas melhoradas sobre o ingrediente ativo em comparação com a forma livre do ingrediente ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo usada antes. A forma de sal farmaceuticamente aceitável do ingrediente ativo pode também prover este ingrediente ativo pela primeira vez com uma propriedade farmacocinética desejada, a qual ele não tinha antes, e pode até ter uma influência positiva sobre a farmacodinâmica deste ingrediente ativo em relação à sua eficácia terapêutica no corpo.

[00348] Os compostos da Fórmula I de acordo com a invenção podem ser quirais devido à sua estrutura molecular e podem, assim, ocorrer em diversas formas enantioméricas. Eles podem, portanto, existir na forma racêmica ou na opticamente ativa.

[00349] Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou dos estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável utilizar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou mesmo os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por meios químicos ou físicos, conhecidos

para a pessoa versada na técnica, ou até empregados como tais na síntese.

[00350] No caso das aminas racêmicas, os diastereoisômeros são formados a partir da mistura por reação com um agente de resolução opticamente ativo. Os exemplos de agentes de resolução adequados são os ácidos opticamente ativos, tais como as formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adequadamente protegidos em N (por exemplo, N-benzoilprolina ou N-benzenossulfonilprolina), ou os diversos ácidos canforassulfônicos opticamente ativos. A resolução cromatográfica do enantiômero também é vantajosa com o auxílio de um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulose ou outros derivados de carboidratos ou polímeros de metacrilato quiralmente derivados, imobilizados sobre sílica-gel). Os eluentes adequados para este propósito são as misturas de solventes aquosos ou alcoólicos, tais como, por exemplo, hexano/isopropanol/ acetonitrila, por exemplo, na razão 82:15:3.

[00351] Para a resolução quiral dos racematos, os ácidos e as aminas a seguir podem ser usados:

[00352] Como exemplos, os seguintes ácidos quirais podem ser usados: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L- tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, R-(-)1,1'-binaftalen-2,2'-di-il hidrogenofosfônico, ácido (+)-canfânico, ácido (-)-canfânico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiônico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiônico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, ou qualquer mistura deles.

[00353] Como exemplos, as seguintes aminas quirais podem ser

usadas: quinina, brucina, (S)-1-(benziloximetil)propilamina (III), (-)-efedrina, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-1,3-oxazolidina, (R)-1-fenil-2-p-toliletilamina, (S)-fenilglicinol, (-)-N-metilefedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol, (S)-α-metilbenzilamina ou qualquer mistura deles.

[00354] A invenção, além disso, se refere ao uso dos compostos e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis para a preparação de um medicamento (composição farmacêutica), em particular por métodos não químicos. Eles podem ser convertidos em uma forma de dosagem adequada aqui juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido e/ou semilíquido e, se desejado, em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais.

[00355] A invenção, além disso, se refere aos medicamentos que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou os seus derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

[00356] As formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagens que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Tal unidade pode compreender, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particular e preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição da doença tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou as formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagens que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. As formulações de unidades de dosagens preferidas são as que compreendem uma dose diária ou dose parcial, conforme indicado acima, ou uma sua fração correspondente de um

ingrediente ativo. Ademais, as formulações farmacêuticas deste tipo podem ser preparadas usando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

[00357] As formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para a administração via qualquer método adequado desejado, por exemplo, através de métodos orais (incluindo bucais ou sublinguais), retais, nasais, tópicos (incluindo bucais, sublinguais ou transdérmicos), vaginais ou parenterais (incluindo subcutâneos, intramusculares, intravenosos ou intradérmicos). Tais formulações podem ser preparadas usando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica através de, por exemplo, combinação do ingrediente ativo com o(s) excipiente(s) ou o(s) adjuvante(s).

[00358] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos, soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos tipo espuma; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

[00359] Assim, por exemplo, no caso da administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente inerte oral, não tóxico e farmaceuticamente aceitável, tal como, por exemplo, o etanol, o glicerol, a água e similar. Os pós são preparados fragmentando o composto até um tamanho bom e misturando-o com um excipiente farmacêutico fragmentado em um modo similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal como, por exemplo, o amido ou o manitol. Uma essência, um conservante, um dispersante e um corante podem também estar presentes.

[00360] As cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura de

pós, conforme descrito acima, e enchendo-se as cápsulas de gelatina moldadas com ela. Os agentes de deslizamento e os lubrificantes, tais como, por exemplo, o ácido silícico altamente disperso, o talco, o estearato de magnésio, o estearato de cálcio ou o polietileno glicol na forma sólida, podem ser adicionados à mistura de pós, após a operação de enchimento. Um desintegrante ou solubilizador, tal como, por exemplo, o ágar-ágar, o carbonato de cálcio ou o carbonato de sódio, pode também ser adicionado para melhorar a eficácia do medicamento após a cápsula ter sido engolida.

[00361] Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes e desintegrantes, bem como corantes podem também ser incorporados na mistura. Os aglutinantes adequados incluem o amido, a gelatina, os açúcares naturais, tais como, por exemplo, a glicose ou a beta-lactose, os adoçantes feitos a partir de milho, a borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, a acácia, o tragacanto ou o alginato de sódio, a carboximetilcelulose, o polietileno glicol, as ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagens incluem o oleato de sódio, o estearato de sódio, o estearato de magnésio, o benzoato de sódio, o acetato de sódio, o cloreto de sódio e similar. Os desintegrantes incluem, sem estar limitado a eles, o amido, a metilcelulose, o ágar, a bentonita, a goma xantana e similar. Os comprimidos são formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura de pós, granulando-se ou prensando-se a seco a mistura, adicionando-se um lubrificante e um desintegrante e prensando-se a mistura inteira para dar os comprimidos. Uma mistura de pós é preparada misturando-se o composto fragmentado, em um modo adequado, com um diluente ou uma base, conforme descrito acima, e opcionalmente com um aglutinante, tal como, por exemplo, a carboximetilcelulose, um alginato, a gelatina ou a polivinilpirrolidona, um retardador de dissolução, tal como, por exemplo, a parafina, um

acelerador da absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, a bentonita, o caulim ou o fosfato de dicálcio. A mistura de pós pode ser granulada umedecendo-a com um aglutinante, tal como, por exemplo, o xarope, a pasta de amido, a mucilagem de acádia ou as soluções de celulose ou materiais de polímero, e prensando-a através de uma peneira. Como uma alternativa para a granulação, a mistura de pós pode ser corrida através de uma máquina formadora de comprimidos, dando agregados de formato não uniforme que são fragmentados para formar os grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral, para impedir a aderência aos moldes de modelagem de comprimidos. A mistura lubrificada é então prensada para dar os comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e então prensados diretamente para dar os comprimidos, sem realizar as etapas de granulação ou prensagem a seco. Uma camada protetora transparente ou opaca, consistindo em uma camada de vedação de goma-laca, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera, pode estar presente. Os corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para ser capaz de diferenciar entre as diferentes unidades de dosagens.

[00362] Os líquidos orais, tais como, por exemplo, a solução, os xaropes e os elixires, podem ser preparados na forma de unidades de dosagens, de modo que uma dada quantidade compreenda uma quantidade pré-especificada dos compostos. Os xaropes podem ser preparados por dissolução do composto em uma solução aquosa com uma essência adequada, enquanto que os elixires são preparados usando um veículo alcoólico não tóxico. As suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não tóxico. Os

solubilizantes e os emulsificantes, tais como, por exemplo, os alcoóis isoestearílicos etoxilados e os éteres de polioxietileno sorbitol, os conservantes, os aditivos de essências, tais como, por exemplo, o óleo de hortelã-pimenta ou os adoçantes naturais ou a sacarina, ou outros adoçantes artificiais e similares, podem também ser adicionados.

[00363] As formulações de unidades de dosagens para a administração oral podem, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas. A formulação pode também ser preparada em um modo tal que a liberação seja estendida ou retardada, tal como, por exemplo, por revestimento ou incrustação do material particulado nos polímeros, na cera e similar.

[00364] Os compostos de acordo com a invenção e os seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais podem também ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossomos, tais como, por exemplo, as vesículas unilamelares pequenas, as vesículas unilamelares grandes e as vesículas multilamelares. Os lipossomos podem ser formados a partir de diversos fosfolipídios, tais como, por exemplo, o colesterol, a estearilamina ou as fosfatidilcolinas.

[00365] Os compostos de acordo com a invenção e os seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais podem também ser distribuídos usando anticorpos monoclonais como veículos individuais, aos quais estão acopladas as moléculas de composto. Os compostos podem também ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de medicamentos alvejados. Tais polímeros podem incluir a polivinilpirrolidona, o copolímero de pirano, o poli-hidroxipro-pilmetacrilamidofenol, o poli-hidroxietilaspartamidofenol ou a polietileno óxido polilisina, substituída por radicais de palmitoíla. Os compostos podem adicionalmente ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis, os quais são adequados para atingir a liberação controlada de um medicamento, por exemplo, o poli(ácido láctico), a

poli-epsilon-caprolactona, o poli(ácido hidroxibutírico), os poliortoésteres, os poliacetais, os polidi-hidroxipiranos, os policianoacrilatos e os copolímeros em blocos reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[00366] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração transdérmica podem ser administradas como emplastros independentes, para o contato próximo, prolongado, com a epiderme do receptor. Assim, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser distribuído a partir do emplastro por iontoforese, conforme descrito em termos gerais no Pharmaceutical Reserach, 3(6), 318 (1986).

[00367] Os compostos farmacêuticos, adaptados para a administração tópica, podem ser formulados como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis ou óleos.

[00368] Para o tratamento do olho ou de outro tecido externo, por exemplo, a boca e a pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como unguento ou creme tópico. No caso da formulação para dar um unguento, o ingrediente ativo pode ser empregado com uma base parafínica ou uma de creme miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para dar um creme com uma base de creme de óleo em água ou uma base de água em óleo.

[00369] As formulações farmacêuticas adaptadas para a aplicação tópica ao olho incluem os colírios, nos quais o ingrediente ativo está dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

[00370] As formulações farmacêuticas adaptadas para a aplicação tópica na boca incluem as pastilhas, os trociscos e os colutórios.

[00371] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

[00372] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração nasal, nas quais a substância veículo é um sólido, compreendem um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 micra, o qual é administrado no modo no qual um rapé é usado, isto é, por inalação rápida, via as passagens nasais, a partir de um recipiente contendo o pó mantido próximo ao nariz. As formulações adequadas para a administração como spray nasal ou gotas nasais, com um líquido como a substância veículo, incluem as soluções de ingredientes ativos em água ou óleo.

[00373] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração por inalação incluem os pós finamente particulados ou a névoa, que podem ser gerados por diversos tipos de distribuidores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

[00374] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de spray.

[00375] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração parenteral incluem as soluções de injeção estéreis, aquosas e não aquosas, compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio das quais se torna isotônica a formulação com o sangue do receptor a ser tratado; e as suspensões estéreis aquosas e não aquosas, as quais podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de uma única dose ou de múltiplas doses, por exemplo, ampolas vedadas e frascos pequenos, e armazenadas no estado dessecado por congelação (liofilizado), de modo que seja necessária somente a adição do líquido veículo estéril, por exemplo, a água para propósitos de injeção, imediatamente antes do uso.

[00376] As soluções de injeção e as suspensões preparadas de

acordo com a prescrição médica podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

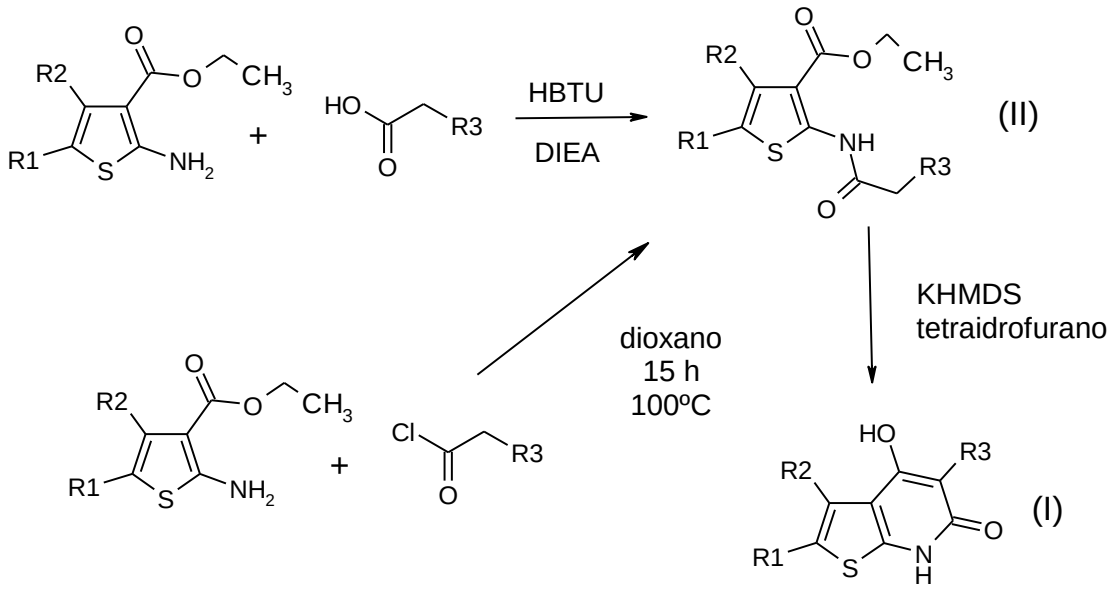
[00377] É óbvio que, além dos constituintes acima particularmente mencionados, as formulações podem também compreender outros agentes comuns na técnica no que diz respeito ao tipo particular de formulação; desse modo, por exemplo, as formulações que são adequadas para a administração oral podem compreender essências.

[00378] Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção depende de diversos fatores, incluindo, por exemplo, a idade e o peso do ser humano ou do animal, a condição exata da doença que requer o tratamento, e a sua gravidade, a natureza da formulação e o método de administração, e é, em última análise, determinada pelo médico ou veterinário que está tratando. Entretanto, uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a invenção está geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso do corpo do receptor (mamífero) por dia e, particular e tipicamente, na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso do corpo por dia. Desse modo, a quantidade real por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg é normalmente entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia ou, normalmente, em uma série de doses parciais (tais como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de modo que a dose diária total seja a mesma. Uma quantidade efetiva de um sal ou solvato ou de um seu derivado fisiologicamente funcional pode ser determinada como a fração da quantidade efetiva do composto de acordo com a invenção per se. Pode ser assumido que doses similares são adequadas para o tratamento das outras condições mencionadas acima.

EXEMPLOS

[00379] O esquema representativo do processo de ciclização é mostrado no esquema 1.

Esquema 1



- HBTU : Hexafluorfosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
- KHMDS : hexametildisililazida de potássio
- DIEA : dietilisopropilamina

[00380] Os exemplos a seguir ilustram a invenção sem, entretanto, limitá-la. Os materiais de partida usados são produtos conhecidos ou produtos preparados de acordo com procedimentos conhecidos. As porcentagens são expressas em uma base de peso, salvo menção em contrário.

[00381] Os compostos foram caracterizados especialmente via as técnicas analíticas a seguir.

[00382] Os espectros de RMN foram adquiridos usando um espectrômetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

[00383] As massas foram determinadas por HPLC acoplada a um detector de massa Agilent Series 1100. Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos em um bloco Stuart Scientific.

Exemplo 1:

4-hidróxi-3-fenil-5-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00384] Etapa 1: o ácido 3-piridilacético (0,842 g, 4,85 mmols) em

acetonitrila (30 mL) foi esfriado a 0ºC. O HBTU (2,169 g) e a di-isopropiletilamina (2,64 g) foram adicionados. Após 20 minutos de agitação, uma solução de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-feniltiofeno (1 g, 4,04 mmols) em acetonitrila foi adicionada, gota a gota. Após 15 h de agitação na temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o restante foi absorvido em diclorometano. A solução orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio, água, então seca sobre sulfato de sódio. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o bruto purificado sobre sílica (Heptano/acetato de etila 4/6). Um óleo amarelo (407 mg) foi recuperado.

[00385] 1H RMN (dmso-d6, 300MHz): 11,45 (br, s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 0,89 (t, 3H)

[00386] Etapa 2: Ao composto anterior (197 mg) em tetraidrofurano (2 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de hexametildisililazida de sódio (3,58 mL, 4 eq) em tetraidrofurano. A solução foi aquecida a 80ºC durante 15 horas, então esfriada para a temperatura ambiente e o ácido acético foi adicionado até pH ácido. Todos os solventes foram removidos sob pressão reduzida e a água adicionada. O sólido branco precipitado (120 mg) foi filtrado; MS: 321 (M+1);

[00387] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300MHz): 8,49 (bs, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,00 (m, 1H).

Exemplo 2:

4-hidróxi-5-(2-hidroxifenil)-3-fenil-2-metil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00388] Etapa 1: A uma solução de propiofenona (30 mL, 0,226 mol) em etanol (670 mL) foi adicionado, gota a gota, o cianoacetato de

etila (24 mL). Após 20 minutos a 60ºC, a morfolina (68,9 mL) foi adicionada e, 5 minutos mais tarde, o enxofre (14,5 g). O aquecimento foi continuado durante 72 horas, então os solventes removidos sob pressão reduzida. O bruto foi absorvido com diclorometano, filtrado através de um almofada de sílica e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (heptano/ acetato de etila 9/1) e um sólido amarelo foi recuperado (18,4 g);

[00389] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 7,34-7,27 (m, 3H), 7,12-7,15 (m, 2H), 3,91 (q, 2H), 2,02 (s, 3H), 0,78 (t, 3H)

[00390] Etapa 2: Ao composto anterior (800 mg) em dioxano (5 ml) foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de 2-metoxifenilacetila (678 mg) em dioxano (5 mL). A solução foi aquecida até o refluxo durante 15 horas, então o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi absorvido em acetato de etila e esta solução foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, então água. A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. Um óleo amarelo foi recuperado (1,42 g);

[00391] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,24 (br, s, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 0,74 (t, 3H)

[00392] Etapa 3: O composto anterior (1,4 g, 3,42 mmols) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado, gota a gota, a uma solução de hexametildisililazida de potássio (27,4 mL de 0,5M em tolueno). Após 2 horas, a reação foi finalizada com ácido acético e os solventes removidos sob pressão reduzida. O sólido bruto foi absorvido em água e filtrado. Um sólido rosa foi recuperado (1,86 g); MS: 364,0 (M+1);

[00393] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 9,06 (bs, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,80-6,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

[00394] Etapa 4: O sólido anterior (366 mg) em diclorometano

anidro (30 mL) foi esfriado para 0ºC. O tribrometo de boro (4 ml, solução a 1M em diclorometano) foi adicionado. Após 3 horas de agitação na temperatura ambiente, a solução foi absorvida em uma mistura de água/gelo/trietilamina (algumas gotas) e agitada 1 hora. A fase orgânica foi recuperada, seca e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (diclorometano/metanol 98/2). Um sólido não totalmente branco foi recuperado (60 mg); MS: 350,2 (M+1);

[00395] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 9,06 (bs, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,80-6,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Exemplo 3:

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00396] Etapa 1: o cianoacetato de etila (10,6 mL) foi adicionado, gota a gota, a uma solução de 3'-metoxiacetofenona (13,7 mL, 0,1 mol) em etanol (335 mL). Após 20 minutos a 60ºC, a morfolina (30,5 mL) foi adicionada e, 5 minutos mais tarde, o enxofre (6,4 g). O aquecimento foi continuado durante 72 horas, então se filtrou através de um almofada de sílica e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (heptano/ acetato de etila 9/1). Um sólido amarelo foi recuperado (3,5 g);

[00397] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 7,26-7,20 (m, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,07 (br, s, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 0,95 (t, 3H).

[00398] Etapa 2: uma solução do composto anterior (1,5 g, 5,40 mmols), dioxana (9,3 mL) e piridina (523 μL) foi adicionado, gota a gota, o cloreto de fenilacetila (858 μL). A mistura de reação foi aquecida até 105ºC durante 1 hora, então o solvente foi evaporado. O bruto foi absorvido em diclorometano. A fase orgânica foi lavada duas vezes por solução aquosa de bicarbonato de sódio, então seca sobre

sulfato de sódio. Após a remoção do solvente por evaporação, o óleo resultante foi dissolvido em acetato de etila e vertido em heptano. O sólido formado (1,44 g) foi filtrado e lavado com heptano;

[00399] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,22 (br, s, 1H), 7,44-7,28 (m, 5H), 7,22 (dd,1H), 6,88-6,76 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 4,01 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 0,90 (t, 3H).

[00400] Etapa 3: uma solução do composto anterior (1,44 g, 3,64 mmols), N-clorossuccinimida (583 mg) e 1,2-dicloroetano (25 mL) foi aquecida a 40ºC por 1 hora. A mistura de reação foi absorvida em diclorometano e lavada duas vezes com água, então seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi evaporado. O bruto foi usado sem qualquer purificação adicional;

[00401] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,24 (br, s, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,24 (dd, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 2H), 3,90 (q, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,78 (t, 3H).

[00402] Etapa 4: uma solução do sólido anterior (3,64 mmols) em tetraidrofurano (16 mL) foi adicionada à hexametildisililazida de potássio (29 mL, 0,5M em tolueno) e a mistura de reação foi aquecida para 45ºC por 1 hora. A reação foi finalizada com ácido acético e os solventes removidos sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (pentano/acetato de etila (4/1)) para obter um sólido puro (550 mg); MS: 384 (M+1);

[00403] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 11,60 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 7,41-720 (m, 6H), 6,97-6,89 (m, 3H), 3,75 (s, 3H).

Exemplo 4:

2-ciano-3,5-difenil-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00404] Etapa 1: uma solução de benzonitrila (10 g, 97 mmols) e acetonitrila (10,2 mL, 195 mmols) foi tratada com terc-butóxido de potássio (20 mg), em porções. A suspensão espessa resultante foi agitada na temperatura ambiente, durante a noite. O éter dietílico e a

solução aquosa de bicarbonato de sódio foram adicionados. A solução aquosa foi extraída com éter dietílico e as fases orgânicas totais combinadas. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e os solventes removidos sob pressão reduzida. O óleo resultante foi absorvido em acetato de etila e vertido sobre heptano. O sólido amarelo formado (8 g) foi filtrado e lavado com heptano;

[00405] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 7,51-7,38 (m, 5H), 4,91 (bs, 2H), 4,24 (s, 1H).

[00406] Etapa 2: o cianoacetato de etila (3,4 mL) foi adicionado, gota a gota, a uma solução do composto anterior (4,62 g, 32 mmols) em etanol (95 mL). Após 20 minutos a 60ºC, a piperidina (635 μL) foi adicionada e, 5 minutos mais tarde, o enxofre (1,13 g). O aquecimento foi continuado durante 72 horas, então se filtrou através de um almofada de sílica e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (pentano/ acetato de etila 9/1). Um sólido amarelo foi recuperado (1 g).

[00407] Etapa 3: a uma solução do composto anterior (1 g, 3,67 mmols), dioxana (5 mL) e piridina (200 μL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de fenilacetila (583 μL em 5 mL de dioxano). A mistura de reação foi aquecida para 105ºC durante a noite, então o solvente foi evaporado. O bruto foi absorvido por diclorometano. A fase orgânica foi lavada duas vezes por solução aquosa de bicarbonato de sódio, então seca sobre sulfato de sódio. Um sólido amarelo (1,45 g) foi recuperado após a remoção do solvente por evaporação.

[00408] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,46 (bs, 1H), 7,45-7,34 (m, 8H), 7,26-7,23 (m, 2H), 3,96 (q, 2H), 3,89 (s, 2H), 0,82 (t, 3H).

[00409] Etapa 4: hexametildisililazida de potássio (15 mL, 0,5M em tolueno) foi adicionada, gota a gota, a uma solução do sólido anterior (600 mg, 1,54 mmol) em tetraidrofurano (60 mL), a 0ºC. Após 1 hora, a

reação foi finalizada com metanol e os solventes removidos sob pressão reduzida. O bruto foi absorvido em um mínimo de metanol e a solução de cloridrato (4M) foi adicionada até pH ácido. Um sólido bege (260 mg) foi recuperado; MS: 345,1 (M+1);

[00410] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 10,00 (bs, 1H), 7,56-7,21 (m, 10H).

Exemplo 5:

2-cloro-3-(2,6-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00411] Etapa 1: cianoacetato de etila (6,8 mL) foi adicionado, gota a gota, a uma solução de 2',6'-difluoracetofenona (10 g, 64 mmols) em etanol (250 mL). Após 20 minutos a 60ºC, a morfolina (19,6 mL) foi adicionada e, 5 minutos mais tarde, o enxofre (4,1 g). O aquecimento foi continuado durante 72 horas, então se filtrou através de um almofada de sílica e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (pentano / acetato de etila 95/5). Um composto oleoso (13,5 g) contendo o cianoacetato de etila foi recuperado: MS: 284,0 (M+1)

[00412] Etapa 2: a uma solução do composto anterior (11,6 g, 20,4 mmols com base em uma pureza de 50%), dioxano (30 mL) e piridina (1,11 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de fenilacetila (3,24 mL em 25 mL de dioxano). Após uma hora, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi absorvido em diclorometano. A fase orgânica foi lavada duas vezes pela solução aquosa de bicarbonato de sódio, então seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi evaporado. O bruto foi purificado sobre sílica (pentano/acetato de etila 98/2) para proporcionar o composto desejado (1 g); MS: 402,1 (M+1);

[00413] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,20 (br, s, 1H), 7,42-7,23 (m, 6H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,99 (q, 2H), 3,84 (s,

2H), 0,86 (t, 3H).

[00414] Etapa 3: uma solução do composto anterior (429 mg, 1 mmol), N-clorossuccinimida (190 mg) e 1,2-dicloroetano (10 mL) foi aquecida ao refluxo, durante a noite. A mistura de reação foi absorvida em diclorometano e lavada duas vezes com água, então seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi evaporado. O óleo bruto (410 mg) foi usado sem qualquer purificação adicional; MS: 436,0 (M+1);

[00415] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,27 (br, s), 7,41-7,29 (m, 6H), 6,95-6,89 (m, 2H), 3,96 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 0,83 (t, 3H).

[00416] Etapa 4: hexametildisililazida de potássio (10 mL, 0,5M em tolueno) foi adicionada, gota a gota, a uma solução do sólido anterior (410 mg, 0,94 mmol) em tetraidrofurano (50 mL), a 0ºC. Após 3 horas na temperatura ambiente, a reação foi finalizada com metanol e os solventes removidos sob pressão reduzida. O bruto foi absorvido em um mínimo de metanol e a solução de cloridrato (4M) foi adicionada até pH ácido. O sólido precipitado foi absorvido em um mínimo de acetato de etila e vertido sobre heptano. O sólido precipitado (106 mg) foi filtrado e lavado com heptano. Um sólido bege (260 mg) foi recuperado; MS: 389,7 (M+1);

[00417] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 9,76 (bs, 1H), 7,56-7,12 (m, 8H).

Exemplo 6:

4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

[00418] Etapa 1: uma solução de 2'-hidróxi-4'-metilacetofenona (10 g, 66,7 mmoles), hidróxido de potássio (5 g), sulfato de dimetila (7,6 mL) em acetona (175 mL) foi agitada durante a noite. A trietilamina foi adicionada para destruir o excesso de sulfato de dimetila e a mistura de reação foi filtrada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado usando pentano. Os cristais brancos

(9 g) foram recuperados; MS: 165,1 (M+1);

[00419] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 7,68 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

[00420] Etapa 2: o cianoacetato de etila (2,93 mL) foi adicionado, gota a gota, a uma solução do composto anterior (4,5 g, 27,4 mmols) em etanol (100 mL). Após 20 minutos a 60ºC, a morfolina (8,35 mL) foi adicionada e, 5 minutos mais tarde, o enxofre (1,76 g). O aquecimento foi continuado durante 72 horas, então se filtrou através de um almofada de sílica e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado sobre sílica (pentano/ acetato de etila 95/5). Um sólido amarelo (3,55 g) foi recuperado; MS: 292,1 (M+1);

[00421] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 7,07 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 0,91 (t, 3H).

[00422] Etapa 3: uma solução do composto anterior (2 g, 6,87 mmols), dioxano (20 mL) e piridina (671 μL) foi adicionado, gota a gota, o cloreto de fenilacetila (995 μL). Após 2 horas, a mistura de reação foi absorvida em acetato de etila e lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, então o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo bruto foi cristalizado em uma mistura de acetato de etila/ pentano. Um sólido amarelo (2,3 g) foi recuperado; MS: 410 (M+1);

[00423] ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm): 11,04 (bs, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,95 (q, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 0,86 (t, 3H).

[00424] Etapa 4: hexametildisililazida de potássio (17,6 mL, 0,5M em tolueno) foi adicionada, gota a gota, a uma solução do sólido anterior (900 mg, 2,2 mmols) em tetraidrofurano (40 mL), a 0ºC. Após 2 horas na temperatura ambiente, a reação foi finalizada com ácido acético e os solventes removidos sob pressão reduzida. O bruto foi absor-

vido em água. O sólido precipitado (650 mg) foi filtrado e lavado com éter dietílico; MS: 364,1 (M+1);

[00425] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 9,03 (bs, 1H), 7,40-7,15 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

[00426] Etapa 5: uma suspensão do composto anterior (250 mg, 0,69 mmol) em diclorometano foi adicionado o tribrometo de boro (2,75 mL, 1M em diclorometano), a 0ºC. Após 30 minutos a 0ºC e 45 minutos na temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida sobre gelo. O sólido branco precipitado (135 mg) foi filtrado e lavado com éter dietílico; MS: 350,1 (M+1);

[00427] ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 9,25 (bs, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

[00428] Os compostos a seguir, na Tabela I, podem ser obtidos analogamente:

Tabela I:

	R1	**R2**	**R3**	**MS**
1	etoxicarbonila	fenila	fenila	392,1 (M+1)
2	metoxicarbonila	fenila	fenila	378,0 (M+1)
3	carbóxi	fenila	fenila	364,0 (M+1)
4	(N-metil)-aminocarbonila	fenila	fenila	377,0 (M+1)
5	hidroximetila	fenila	fenila	350,0 (M+1)
6	fenila	fenila	fenila	396,1 (M+1)
7	aminocarbonila	fenila	fenila	363,0 (M+1)
8	metilsulfonila	fenila	fenila	398,1 (M+1)
9	ciano	fenila	fenila	345,1 (M+1)
10	metila	fenila	fenila	334,1 (M+1)
11	metila	fenila	2-hidroxifenila	350,2 (M+1)
12	metila	fenila	piridin-4-ila	335,2 (M+1)
13	metila	fenila	4-metoxifenila	364,2 (M+1)
14	metila	fenila	4-hidroxifenila	350,2 (M+1)
15	metila	fenila	3-metoxifenila	364,2 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
16	H	fenila	fenila	320,0 (M+1)
17	H	fenila	2-metoxifenila	350,0 (M+1)
18	H	fenila	piridin-3-ila	321,0 (M+1)
19	H	fenila	4-metoxifenila	350,0 (M+1)
20	H	fenila	4-hidroxifenila	336,1 (M+1)
21	H	fenila	4-cianofenila	345,0 (M+1)
22	H	fenila	4-dimetil-aminofenila	363,1 (M+1)
23	H	fenila	3-metoxifenila	350,0 (M+1)
24	H	fenila	3-triflúor-metilfenila	388,1 (M+1)
25	H	4-bromofenila	fenila	400,0 (M+1)
26	H	4-clorofenila	fenila	354,0 (M+1)
27	H	4-fluorfenila	fenila	338,0 (M+1)
28	H	4-bromofenila	piridin-3-ila	399,0 (M+1)
29	H	4-bromofenila	piridin-4-ila	400,9 (M+1)
30	H	4-bromofenila	Piridin-2-ila	400,9 (M+1)
31	H	4-hidroxifenila	fenila	336,1 (M+1)
32	H	4-metoxifenila	fenila	350,1 (M+1)
33	H	naft-2-ila	fenila	370,1 (M+1)
34	H	1-hidróxi-naft-2-ila	fenila	386,1 (M+1)
35	H	4-metilfenila	fenila	334,1 (M+1)
36	H	4-triflúor-metilfenila	fenila	388,0 (M+1)
37	H	4-n-butilfenila	fenila	376,1 (M+1)
38	H	4-hidroximetilfenila	fenila	350,1 (M+1)
39	H	4-terc-butil-fenila	fenila	376,1 (M+1)
40	H	4-metoxifenila	4-metoxifenila	380,1 (M+1)
41	H	4-hidroxifenila	4-hidroxifenila	352,0 (M+1)
42	H	4-metoxifenila	4-fluorfenila	368,0 (M+1)
43	H	4-hidroxifenila	4-fluorfenila	354,1 (M+1)
44	H	4-fluorfenila	4-metoxifenila	368,0 (M+1)
45	H	4-fluorfenila	4-hidroxifenila	354,1 (M+)
46	H	4-amino-carbonilfenila	fenila	363,0 (M+1)
47	H	3-metoxifenila	fenila	349,9 (M+1)
48	H	3-hidroxifenila	fenila	336,0 (M+1)
49	H	3-fluorfenila	fenila	338,1 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
50	H	3-metilfenila	fenila	334,0 (M+1)
51	H	3-bromofenila	fenila	398,0 (M+1)
52	H	3-hidroximetilfenila	fenila	350,1 (M+1)
53	H	3-metilsulfonilfenila	fenila	398,0 (M+1)
54	H	2-metoxifenila	fenila	350,0 (M+1)
55	H	2-hidroxifenila	fenila	336,2 (M+1)
56	H	2-fluorfenila	fenila	338,1 (M+1)
57	H	2-bromofenila	fenila	395,6 (M-1)
58	H	2-clorofenila	fenila	354,0 (M+1)
59	H	2-metilfenila	fenila	334,1 (M+1)
60	H	2,4-dimetoxifenila	fenila	380,1 (M+1)
61	H	2,4-di-hidroxifenila	fenila	352,0 (M+1)
62	H	2-flúor-4-hidroxifenila	fenila	352,0 (M-1)
63	H	2-flúor-4-metoxifenila	fenila	368,1 (M+1)
64	H	2,4-difluorfenila	fenila	356,0 (M+1)
65	H	2-benzilóxi-4-fluorfenila	fenila	444,1 (M+1)
66	H	4-flúor-2-hidroxifenila	fenila	352,0 (M-1)
67	H	3,5-dibenziloxifenila	fenila	532,0 (M+1)
68	H	3,5-di-hidroxifenila	fenila	352,1 (M+1)
69	H	3,5-dimetoxifenila	fenila	380,1 (M+1)
70	H	2-benzilóxi-5-fluorfenila	fenila	444,1 (M+1)
71	H	3-flúor-4-metoxifenila	fenila	368,1 (M+1)
72	H	3-flúor-4-hidroxifenila	fenila	354,1 (M+1)
73	H	4-bromo-3-metoxifenila	fenila	428,0 (M+1)
74	H	4-bromo-3-hidroxifenila	fenila	413,9 (M+1)
75	H	5-flúor-2-hidroxifenila	fenila	352,0 (M-1)
76	H	4-bromo-2-metoxifenila	fenila	427,9 (M+1)
77	H	4-bromo-2-hidroxifenila	fenila	413,9 (M+1)
78	H	2,6-difluorfenila	fenila	356,0 (M+1)
79	H	2-hidróxi-5-metoxifenila	fenila	366,0 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
80	H	2-benziloxi-5-metoxifenila	fenila	456,0 (M+1)
81	H	2-hidróxi-4-metoxifenila	fenila	366,1 (M+1)
82	H	4-metil-2-metoxifenila	fenila	364,1 (M+1)
83	H	4-metil-2-hidroxifenila	fenila	350,1 (M+1)
84	H	3-metóxi-4-metilfenila	fenila	364,1 (M+1)
85	H	3-hidróxi-4-metilfenila	fenila	350,2 (M+1)
86	H	2-metóxi-4-metilfenila	3-cianofenila	389,1 (M+1)
87	H	2-hidróxi-4-metilfenila	3-cianofenila	375 (M+1)
88	H	2,6-di-hidroxifenila	fenila	352 (M+1)
89	H	2-hidróxi-6-metoxifenila	fenila	366 (M+1)
90	H	4-carbóxi-fenila	fenila	364,1 (M+1)
91	H	3-carbóxi-fenila	fenila	363,7 (M+1)
92	H	Furan-2-ila	fenila	310,2 (M+1)
93	H	Pirazin-2-ila	fenila	322,1 (M+1)
94	H	Piridin-3-ila	fenila	321,1 (M+1)
95	H	Piridin-4-ila	fenila	321,0 (M+1)
96	Cl	Piridin-4-ila	fenila	354,9 (M+1)
97	Cl	Piridin-3-ila	fenila	355,0 (M+1)
98	Cl	Furan-2-ila	fenila	343,9 (M+1)
99	Cl	4-carbóxi-fenila	fenila	398,0 (M+1)
100	Cl	3,4-difluorfenila	fenila	390,0 (M+1)
101	Cl	2-hidróxi-4-metilfenila	3-cianofenila	409,0 (M+1)
102	Cl	3-hidróxi-4-metilfenila	fenila	384,0 (M+1)
103	Cl	3-metóxi-4-metilfenila	fenila	398,1 (M+1)
104	Cl	2-hidróxi-4-	fenila	384,0 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
		metilfenila		
105	Cl	2-metóxi-4-metilfenila	fenila	398,0 (M+1)
106	Cl	2,6-difluorfenila	fenila	389,7 (M+1)
107	Cl	2-benzilóxi-5-fluorfenila	fenila	476 (M-1)
108	Cl	5-flúor-2-hidroxifenila	fenila	386 (M-1)
109	Cl	3-flúor-4-hidroxifenila	fenila	388,0 (M+1)
110	Cl	3-flúor-4-metoxifenila	fenila	402,0 (M+1)
111	Cl	4-flúor-2-hidroxifenila	fenila	386,0 (M-1)
112	Cl	2-benzilóxi-4-fluorfenila	fenila	478,1 (M+1)
113	Cl	5-cloro-2-flúor-4-hidroxifenila	fenila	421 (M+1)
114	Cl	2,4-difluorfenila	fenila	390 (M+1)
115	Cl	2-flúor-4-metoxifenila	fenila	400 (M-1)
116	Cl	2-flúor-4-hidroxifenila	fenila	388 (M+1)
117	Cl	2-metilfenila	fenila	368,0 (M+1)
118	Cl	2-clorofenila	fenila	387,9 (M+1)
119	Cl	2-fluorfenila	fenila	372 (M+1)
120	Cl	2-benzilóxi-fenila	fenila	460,1 (M+1)
121	Cl	2-hidroxifenila	fenila	368,0 (M-1)
122	Cl	2-metoxifenila	fenila	384,1(M+1)
123	Cl	3-carbóxi-fenila	fenila	398,0 (M+1)
124	Cl	3-hidroximetilfenila	fenila	384,1 (M+1)
125	Cl	3-metilfenila	fenila	368,0 (M+1)
126	Cl	3-fluorfenila	fenila	372,0 (M+1)
127	Cl	3-etoxifenila	fenila	398,0 (M+1)
128	Cl	3-metoxifenila	fenila	384,0 (M+1)
129	Cl	4-metoxifenila	3-cianofenila	409,0 (M+1)
130	Cl	4-fluorfenila	3-carboxifenila	416,0 (M+1)
131	Cl	4-fluorfenila	3-cianofenila	396,9 (M+1)
132	Cl	4-hidroxifenila	4-fluorfenila	388,1 (M+1)
133	Cl	4-terc-butil-fenila	fenila	410,1 (M+1)
134	Cl	4-n-butilfenila	fenila	410 (M+1)
135	Cl	4-metila	fenila	368,0 (M+1)
136	Cl	1-hidróxi-naft-2-ila	fenila	420,1 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
137	Cl	Naft-2-ila	fenila	404 (M+1)
138	Cl	4-hidroxifenila	fenila	369,9 (M+1)
139	Cl	4-metoxifenila	fenila	384,0 (M+1)
140	Cl	4-fluorfenila	fenila	372 (M+1)
141	Cl	fenila	N-metil-3-amino-carbonilfenila	411 (M+1)
142	Cl	fenila	3-aminoimino-metilfenila	396 (M+1)
143	Cl	fenila	3-triflúor-metilfenila	422 (M+1)
144	Cl	fenila	3-carboxifenila	379 (M+1)
145	Cl	fenila	3-metilsulfonilfenila	430 (M-1)
146	Cl	fenila	3-aminoidróxi-iminometilfenila	412 (M+1)
147	Cl	fenila	3-cianofenila	379 (M+1)
148	Cl	fenila	3-hidroxifenila	370,0 (M+1)
149	Cl	fenila	3-metoxifenila	382,3 (M-1)
150	Cl	fenila	N-metil-4-amino-carbonilfenila	409 (M-1)
151	Cl	fenila	4-amino-carbonilfenila	395 (M-1)
152	Cl	fenila	4-triflúor-metilfenila	388 (M+1)
153	Cl	fenila	4-carboxifenila	396 (M-1)
154	Cl	fenila	4-metilsulfonilfenila	430 (M-1)
155	Cl	fenila	4-aminoidróxi-iminometilfenila	412 (M+1)
156	Cl	fenila	4-hidroxifenila	370,2 (M+1)
157	Cl	fenila	4-metoxifenila	384,0 (M+1)
158	Cl	fenila	2-benziloxifenila	460,1 (M+1)
159	Cl	fenila	2-hidroxifenila	370,0 (M+1)
160	Cl	fenila	2-metoxifenila	383,9 (M+1)
161	Br	fenila	fenila	397,5 (M+1)
162	Cl	fenila	fenila	353,8 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
163	Metila	fenila	2-metoxifenila	364,0 (M+1)
164	cloro	fenila	2-metilfenila	367,1 (M+1)
165	cloro	fenila	2-fluorfenila	372 (M+1)
166	cloro	fenila	Piridin-3-ila	355 (M+1)
167	cloro	fenila	6-metoxipiridin-3-ila	384,9 (M+1)
168	cloro	fenila	Tiofen-2-ila	359,8 (M+1)
169	cloro	fenila	Tiofen-3-ila	359,8 (M+1)
170	cloro	fenila	3-metiloxazol-5-ila	358,9 (M+1)
171	cloro	fenila	4-triflúor-metilfenila	422 (M+1)
172	cloro	fenila	4-fluorfenila	372 (M+1)
173	cloro	fenila	4-clorofenila	388 (M+1)
174	cloro	fenila	4-metilfenila	368 (M+1)
175	cloro	fenila	3-fluorfenila	372 (M+1)
176	cloro	fenila	3-metilfenila	368 (M+1)
177	cloro	fenila	3,4-dimetoxifenila	414 (M+1)
178	cloro	4-clorofenila	fenila	388 (M+1)
179	cloro	Naft-ila	fenila	403,6 (M+1)
180	H	2-etoxipiridin-5-ila	fenila	365 (M+1)
181	cloro	4-etilfenila	fenila	382 (M+1)
182	cloro	4-isopropilfenila	fenila	396 (M+1)
183	cloro	4-propilfenila	fenila	396,3 (M+1)
184	cloro	5-cloro-1-hidro-xinaft-2-ila	Fenila	454 (M+1)
185	cloro	1-hidroxinaft-2-ila	4-fluorfenila	438 (M+1)
186	cloro	1-hidroxinaft-2-ila	4-metilfenila	434 (M+1)
187	cloro	4-flúor-2-metoxifenila	fenila	402 (M+1)
188	H	4-flúor-2-hidroxifenila	4-metilfenila	368 (M+1)
189	cloro	5-flúor-2-metoxifenila	fenila	402 (M+1)
190	cloro	3,4-dimetoxifenila	fenila	414,1 (M+1)
191	H	4-flúor-2-hidroxifenila	4-metoxifenila	384,0 (M+1)
192	cloro	2-hidróxi-4-metilfenila	3-carboxifenila	428,3 (M+1)
193	cloro	4,5-diflúor-2-hidróxi	fenila	406 (M+1)
194	cloro	2-hidróxi-4-metilfenila	4-metilfenila	398 (M+1)

	R1	R2	R3	MS
195	cloro	2-hidróxi-4-metilfenila	Piridin-3-ila	385,1 (M+1)
196	cloro	3,4-dimetilfenila	fenila	382 (M+1)
197	cloro	3-flúor-2-metóxi-4-metilfenila	fenila	382 (M+1)
198	H	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	fenila	366 (M-1)
199	H	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	4-metilfenila	394 (M-1)
200	H	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	4-fluorfenila	398 (M-1)
201	cloro	2-metóxi-3,4-dimetilfenila	fenila	410 (M-1)
202	cloro	2-hidróxi-3,4-dimetilfenila	fenila	398 (M+1)
203	cloro	4-fluorfenila	4-fluorfenila	390 (M+1)
204	H	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	4-fluorfenila	386 (M+1)
205	H	3-flúor-2-metóxi-4-metilfenila	4-fluorfenila	434 (M+1)
206	cloro	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	4-fluorfenila	420 (M+1)
207	cloro	2-hidróxi-4,5-dimetilfenila	fenila	398 (M+1
208	cloro	3,4-diflúor-2-hidroxifenila	fenila	406 (M+1)
209	cloro	4-etil-2-hidroxifenila	fenila	398 (M+1)
210	cloro	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	fenila	402 (M+1)
211	flúor	3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenila	4-fluorfenila	402 (M-1)
212	cloro	4-flúor-2-hidroxifenila	4-metoxifenila	418 (M+1)
213	cloro	4-flúor-2-hidroxifenila	4-fluorfenila	406 (M+1)
214	cloro	4-flúor-2-hidroxifenila	4-metilfenila	402 (M+1)

Ensaios biológicos

- Atividade enzimática

[00429] O teste biológico a seguir permite a determinação da eficá-

cia de tais compostos de Fórmula (I) sobre a proteína AMPK ($\alpha 1\beta 1\gamma 2$ recombinante).

[00430] A enzima AMPK recombinante humana foi expressa em E. Coli e foi reativada *in vitro* por LKB1, antes da determinação da atividade da enzima.

[00431] As atividades das enzimas AMPK foram testadas por utilização da tecnologia A Delfia. As atividades das enzimas AMPK foram realizadas em placas de microtítulo (tampão Hepes a 50 mM, pH 7,4, com ATP a 125 μM, respectivamente), na presença de um substrato peptídico sintético (AMARAASAAALARRR, o peptídeo "AMARA") e ativadores em diluições em série. As reações foram iniciadas pela adição de AMPK (50-100 ng). Após a mistura, as placas foram incubadas por 30 min na temperatura ambiente. A atividade da enzima foi testada por utilização de um anticorpo antifosfosserina para medir a quantidade de fosfato incorporado no AMARAA.

Nº: Número da molécula

[00432] Atividade: Razão entre a % de controle (atividade basal) do composto de Fórmula (I) a 30 μM e a % de controle (atividade basal)l do AMP (substrato natural) a 30 μM.

[00433] Os compostos de Fórmula (I) na tabela II são considerados como ativador direto da AMPK se a razão for 90% ou maior.

Tabela II:

nº	atividade	nº	atividade	nº	atividade	nº	atividade
3	102	20	99	32	147	42	110
9	410	22	121	33	201	44	98
10	96	23	202	34	625	45	114
13	126	25	119	35	126	47	117
14	116	26	128	36	121	48	109
15	181	27	114	38	119	49	131
16	107	28	109	40	109	50	103
19	96	29	103	41	92	52	176

nº	atividade	nº	atividade	nº	atividade	nº	atividade
55	146	63	115	73	94	81	223
56	107	64	109	74	112	83	403
58	103	66	144	75	135	84	158
60	100	68	98	77	257	85	406
61	146	71	131	78	160	87	287
62	101	72	150	79	593	100	103
104	236	111	136	121	143	129	102
105	206	113	95	124	195	130	117
106	115	114	115	125	101	131	331
108	305	115	118	126	98	132	108
109	200	116	120	127	122	134	93
110	121	119	101	128	181	135	113
136	488	142	126	149	120	155	95
137	129	143	99	150	130	156	95
138	114	144	116	151	134	157	147
139	114	145	90	152	99	158	110
140	123	146	103	153	111	159	164
141	403	148	121	154	131	161	113
						162	107
164	354	176	245	189	175	204	189
165	238	177	234	190	256	205	148
166	225	178	138	191	187	206	184
167	592	179	284	192	193	207	213
168	174	181	559	193	139	208	131
169	196	182	165	194	183	209	297
170	423	183	146	195	156	210	181
171	147	184	167	196	165	211	149
172	153	185	284	198	363	212	183
173	160	186	192	201	122	213	349
174	245	187	124	202	305	214	207
175	252	188	183	203	251		

Captação de Glicose no músculo

[00434] O músculo esquelético é o local principal de eliminação da glicose estimulada por insulina, e a resistência à insulina neste tecido-

alvo tem sido vista por longo tempo como um fator de contribuição na patogênese da diabete do tipo 2 (T2D). Portanto, vias alternativas que estimulem a captação de glicose no músculo esquelético, independentemente da sinalização de insulina, poderiam melhorar potencialmente o controle glicêmico nos pacientes com T2D. Embora o exercício estimule a captação de glicose no músculo esquelético independentemente da via da insulina, os mecanismos moleculares essenciais permanecem basicamente difíceis de se compreender. A constatação de que o transporte de glicose pode ser aumentado no músculo esquelético isolado em resposta à contração *in vitro* sugere que as vias de sinalização provocadas por deficiência de energia celular interna são parcialmente responsáveis pela captação de glicose induzida por contração. A AMPK é considerada como uma candidata atraente para a captação de glicose no músculo esquelético induzida por contração porque ela é ativada em paralelo com a elevação de AMP e uma redução nos estoques de energia da fosfato creatina (Hubter C.A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266; 1997). Ademais, a ativação da AMPK induzida por AICAR aumenta a captação de glicose (Merrill G.F. e outros, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273:E1107-E1112 ; 1997).

- Captação de Glicose nas células H-2Kb (teste celular *in vitro*)

[00435] O teste celular a seguir permite a determinação do efeito dos ativadores da AMPK, tais como os compostos de Fórmula (I), sobre a captação de glicose em um modelo celular de músculo.

[00436] As células H-2Kb do camundongo transgênico H-2Kb tsA58 heterozigótico foram desenvolvidas em placas de 24 poços revestidas com matrigel e foram cultivadas a 33 ºC por 4 dias, sob condições suaves, conforme descrito anteriormente por Fryer e outros (Diabetes 49 (12): 1978, 2000).

[00437] Para a diferenciação no músculo, as células foram trocadas para condições de cultura severas (37 ºC na ausência de interferon-γ). Após 3 dias, as células foram incubadas por 4 horas em meio de cultura DMEM a 1 g/L de glicose contendo diferentes concentrações das moléculas testadas. Então a captação de glicose foi medida por incubação das células por 10 min com 2-desóxi-D-[1, 2 ^{3}H] glicose radiomarcada. A captação de glicose foi terminada lavando-se rapidamente as placas 2 vezes com NaCl 0,9% gelado. As células foram então solubilizadas em NaOH a 0,1N por 30 min. A radioatividade foi determinada por contagem de cintilação líquida.

Nº: Número da molécula

[00438] Atividade (tabela III): concentração de composto (I) para uma captação de glicose igual ou superior à captação de glicose induzida por insulina (170 nM)

$^{++}$ ou ** concentração de composto (I) ≤10 microMolares

$^{+}$ ou * concentração de composto (I) >10 microMolares

Tabela (III)

Nº	Atividade	Nº	atividade	Nº	atividade	Nº	atividade	Nº	Atividade
9	*	27	*	102	**	126	*	143	*
10	*	33	*	103	*	127	*	148	**
13	*	34	*	104	*	128	*	149	**
14	*	35	**	108	*	129	**	156	**
15	*	36	*	109	**	131	*	157	**
19	*	47	*	111	*	136	**	161	**
20	*	63	*	115	**	137	*	162	**
22	**	83	*	119	*	138	**		
23	*	100	**	121	*	139	**		
26	*	101	*	125	**	140	**		
164	+	176	++	189	+	204	+		
165	+	177	++	190	+	205	+		

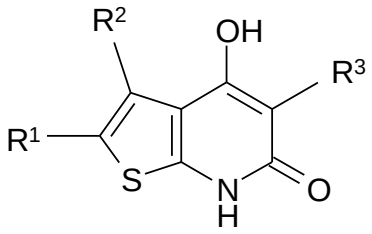
Nº	Ati-vida-de	Nº	atividade	Nº	atividade	Nº	atividade	Nº	Ati-vida-de
166	+	178	++	191	+	206	+		
167	++	179	++	192	++	207	+		
168	++	181	++	193	+	208	+		
169	++	182	+	194	++	209	++		
170	++	183	+	195	+	210	++		
171	+	184	++	196	++	211	+		
172	+	185	++	198	+	212	+		
173	++	186	++	201	+	213	+		
174	+	187	+	202	++				
175	+	188	+						

[00439] Os compostos da invenção são capazes de aumentar a captação de glicose em uma linhagem celular muscular chamada H-2Kb, independentemente da insulina.

[00440] Este dado resultante de um teste enzimático seguido por um teste celular mostra que os derivados de tienopiridona, como definidos na Fórmula (I), são ativadores da AMPK diretos e estes compostos são capazes de aumentar a captação de glicose preferivelmente nas células musculares.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I)



(I)

na qual

R^1 significa Hal,

R^2, R^3, cada um, independentemente um do outro, significam Ar ou Het,

Ar significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH_2, NHA, NA_2, NO_2, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$, C(=NH)NHOH e/ou Het,

Het significa um heterociclo aromático, mono- ou bicíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, o qual pode ser mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO_2, NH_2, NHA, NA_2, $CONH_2$, CONHA e/ou $CONA_2$,

A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br, ou significa cicloalquila tendo 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br ou I,

e said farmaceuticamente utilizáveis do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^2 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, $CONH_2$, CONA, $CONA_2$ e/ou SO_2A ou significa Het,

e sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

R^3 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, NH_2, NHA, NA_2, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$ e/ou C(=NH)NHOH ou significa Het,

e sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

Het significa piridila, pirimidinila, furanila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, pirrolila, tiazolila, isotiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila, indolila, benzimidazolila ou indazolila,

e sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que:

A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, sendo que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,

e sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:

R^1 significa Hal,

R^2 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$ e/ou SO_2A ou significa Het,

R^3 significa fenila, naftila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituída por A, Hal, OA, OH, NH_2, NHA, NA_2, COOA, COOH, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, SO_2A, CN, $C(=NH)NH_2$ e/ou C(=NH)NHOH ou significa Het,

Het significa um heterociclo aromático, mono- ou bicíclico,

tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S,

A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, sendo que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,

Hal significa F, Cl, Br ou I,

e sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo:

2-cloro-4-hidróxi-5-(2-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(2-hidroxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(2-benziloxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(4-(aminoidróxi-iminometil)fenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-4-hidróxi-5-(4-trifluormetilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

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

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metoxifenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-hidrofenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-cianofenil)- 3-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-(aminoidróxi-iminometil)fenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metilsulfonilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-trifluormetilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

cloridrato de 2-cloro-4-hidróxi-5-(3-aminoiminometilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-3-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(naft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-n-butilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-terc-butilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-5-(4-fluorfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

ácido 3-(2-cloro-4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il)benzoico,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-etoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidroximetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidroxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-benziloxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(2-fluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(2-clorofenil)- 4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno-[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(2-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(2-flúor-4-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(2,4-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(2-benzilóxi-4-fluorfenil)-2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-fluorfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3-flúor-4-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3-flúor-4-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(5-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(2-benzilóxi-5-fluorfenil)-2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(2,6-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

3-(1,4-benzodioxan-6-il)-2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3,4-difluorfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-3-(furan-2-il)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-3-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-3-(piridin-4-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-bromo-3,5-difenil-4-hidróxi- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3,5-difenil-4-hidróxi- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(2-metilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-5-(2-fluorfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-5-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-5-(tiofen-2-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-fenil-5-(tiofen-3-il)- 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metiloxazol-5-il)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-5-(4-trifluormetilfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-5-(4-clorofenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(4-metilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-5-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3-metilfenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-clorofenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-3-(4-etilfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-5-fenil-3-(4-propilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(1-hidróxi-5-cloronaft-2-il)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-3-(1-hidroxinaft-2-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(1-hidroxinaft-2-il)-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-flúor-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(5-flúor-2-metoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

Ácido 3-[2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-6-oxo-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-benzoico,

2-cloro-3-(4,5-diflúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3-flúor-4-metil-2-metoxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-metóxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-fluorfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4,5-dimetilfenilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3,4-diflúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-flúor-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metilfenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo:

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-hidróxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(3-metóxi-4-metilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(5-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(4-fluorfenil)-5-(3-cianofenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

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

2-cloro-3-(4,5-diflúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-3,4-dimetilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-5-(4-fluorfenil)-4-hidróxi-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-4-hidróxi-3-(2-hidróxi-4,5-dimetilfenilfenil)-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

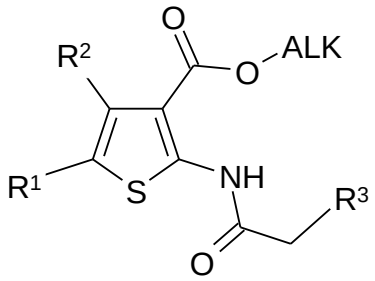
2-cloro-3-(3,4-diflúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

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

2-cloro-3-(3-flúor-2-hidróxi-4-metilfenil)-4-hidróxi-5-fenil-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona,

2-cloro-3-(4-flúor-2-hidroxifenil)-4-hidróxi-5-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona.

9. Processo para preparação dos compostos da Fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de que um composto da Fórmula (II)



(II)

na qual

R^1, R^2, R^3 são como definidos na reivindicação 1, e

ALK significa C_1-C_6 alquila

é ciclizado sob condições básicas,

e/ou

uma base ou ácido da Fórmula I é convertido em um de seus sais.

10. Medicamentos, caracterizados pelo fato de que compreendem pelo menos um composto de Fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e/ou sais farmaceuticamente utilizáveis do mesmo, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.