(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 399 959**

(51) Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01)
C07H 13/04 (2006.01)
C07C 1/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2009** **E 09736928 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013** **EP 2346888**

(54) Título: **Procesos para la preparación de compuestos útiles como inhibidores del SGLT**

(30) Prioridad:

17.10.2008 US 106231 P
17.10.2008 US 106260 P
14.10.2009 US 578934

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2013

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (50.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (50.0%)

(72) Inventor/es:

FILLIERS, WALTER FERDINAND MARIA;
BROECKX, RUDY LAURENT MARIA;
NIESTE, PATRICK HUBERT J.;
HATSUDA, MASANORI;
YOSHINAGA, MASAHIKO;
YADA, MITSUHIRO y
TELEHA, CHRISTOPHER

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 959 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos para la preparación de compuestos útiles como inhibidores del SGLT

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a un nuevo proceso para la preparación de compuestos útiles como intermedios en la síntesis de compuestos con actividad inhibidora del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) que está presente en el intestino o en el riñón.

Antecedentes de la invención

La terapia dietética y la terapia de ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no controlan suficientemente el estado de los pacientes, adicionalmente se usa insulina o un agente antidiabético oral para el tratamiento de la diabetes. Actualmente, como agentes antidiabéticos se han usado compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, agentes mejoradores de la resistencia a la insulina e inhibidores de la α-glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen diversos efectos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de biguanida provocan acidosis láctica, los compuestos de sulfonilurea provocan una significativa hipoglucemia, los agentes mejoradores de la resistencia a la insulina provocan edema y fallo cardíaco, y los inhibidores de la α-glucosidasa provocan distensión abdominal y diarrea. En estas circunstancias, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tengan dichos efectos secundarios.

Recientemente se ha notificado que la hiperglucemia participa en el establecimiento y el deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de la toxicidad por glucosa. A saber, una hiperglucemia crónica conduce a una disminución de la secreción de insulina y una disminución adicional de la sensibilidad a la insulina, y como resultado, la concentración sanguínea de glucosa aumenta, de forma que la diabetes mellitus se autoexacerba [Unger, R. H., y col., "Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for the management of diabetes", Diabetotogia, 1985, vol. 28, págs. 119 - 121; Rossetti, L., y col., "Glucose Toxicity", Diabetes Care, 1990, vol. 13, nº 6, págs. 610 - 630;]. Por lo tanto, tratando la hiperglucemia, se interrumpe el anteriormente mencionado ciclo de autoexacerbación, de forma que se hace posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

Como uno de los procedimientos para tratar la hiperglucemia, se considera la excreción de una cantidad en exceso de glucosa directamente en la orina, de forma que la concentración sanguínea de glucosa se normalice. Por ejemplo, mediante la inhibición del transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en los túbulos contorneados proximales del riñón se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, con lo cual se promueve la excreción de glucosa en la orina, de forma que disminuye el nivel sanguíneo de glucosa. De hecho, se confirma que mediante la administración subcutánea continua de floricina, con actividad inhibidora del SGLT, a modelos animales diabéticos, se normaliza la hiperglucemia, y los niveles sanguíneos de glucosa de la misma pueden mantenerse normales durante largo tiempo, de forma que mejora la secreción de insulina y la resistencia a la insulina [Rossetti, L., y col., "Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats", J. Clin. Invest., 1987, vol. 79, págs. 1510 - 1515; Rossetti, L., y col., "Effect of Chronic Hyperglycemia on in Vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats", J. Clin invest., 1987, vol. 80, págs. 1037 - 1044; Kahn, B. B., y col., "normalization of blood glucose, in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin - resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression", J. Clin. Invest. 1991, vol. 87, págs. 561 - 570]

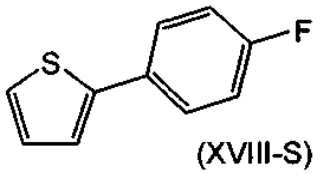
Además, mediante el tratamiento de modelos animales diabéticos con agentes inhibidores del SGLT durante largo tiempo, mejora la respuesta de secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina sin provocar ningún efecto adverso sobre el riñón ni desequilibrar los niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado se evita el inicio y el progreso de la nefropatía diabética y de la neuropatía diabética [Tsujihara, K., y col., "Na+-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring", J. Med. Chem., 1999, vol.42, págs. 5311 - 5324; Arakawa, K., y col., "Improved diabetic syndrome in C57BL/Ks-db/db mice by oral administration of the Na+-Glucose cotransporter inhibitor T-1 095, Br. J. Pharmacol. 2001, vol. 132, págs. 578 - 586; Ueta, K., y col., "Long-term treatment with the Na+-glucose cotransporter inhibitor T-1 095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-kakizaki Rats", Life Sciences. 2005, vol. 76, págs. 2655 - 2668]. A partir de lo anterior puede esperarse que los inhibidores del SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina mediante la disminución de los niveles sanguíneos de glucosa en pacientes diabéticos, y adicionalmente impidan el inicio y el progreso de la diabetes mellitus de las complicaciones diabéticas.

Nomura, S., y col., Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. nº 2005/0233988, publicada el 20 de octubre de 2005, desvelan inhibidores del SGLT y procedimientos de preparación de los mismos.

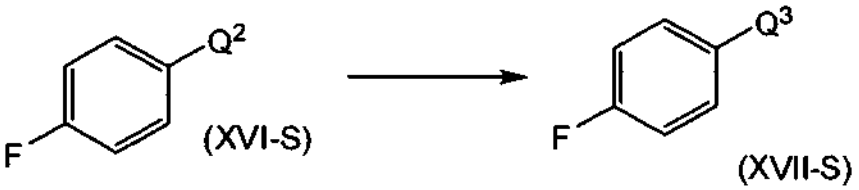
El documento WO-A-02/26706, Strogl, J. y col., "Sulfonium salts. Participants par excellence in metal-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions", J. Am. Chem. Soc., 1997, vol. 119, págs. 12376 - 12377 y Polshettiwar, V. y col., Pd-N-heterocyclic carbene (NHC) organic silica: synthesis and application in carbon-carbon coupling reactions", Tetrahedron, 2001, vol.64, págs. 4637 - 4643 desvelan el uso de derivados de boro en el acoplamiento de tiofeno con una fracción de 4-fluorofenilo.

Resumen de la invención

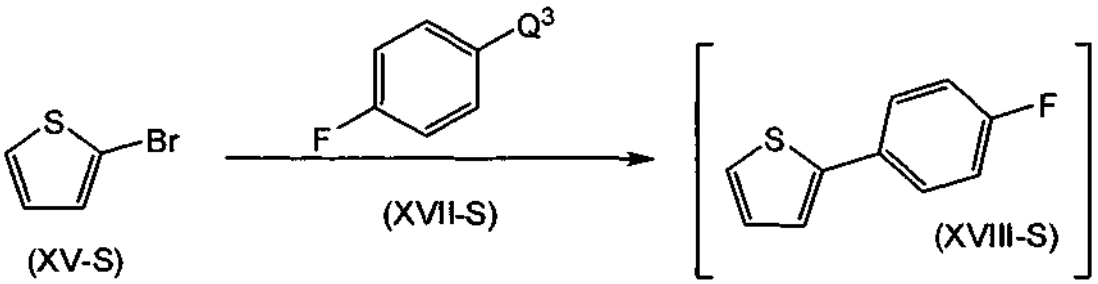
La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XVIII - S)



que comprende

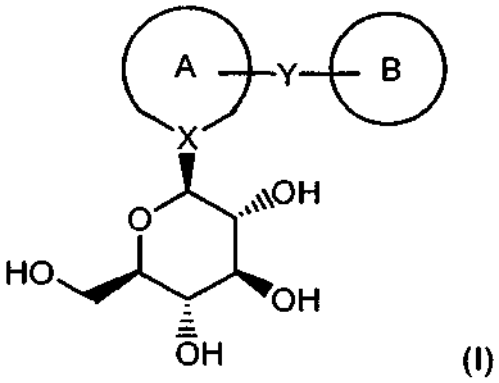


hacer reaccionar un compuesto de formula (XVI - S), en la que Q^2 es bromo, cloro o yodo, con un reactivo de magnesio en un disolvente orgánico para dar el correspondiente compuesto de formula (XVII - S), en la que Q^3 es la correspondiente especie de Grignard;



hacer reaccionar un compuesto de formula (XV - S) con el compuesto de fórmula (XVII - S), en presencia de un catalizador de Ni o de Pd en un disolvente orgánico para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - S).

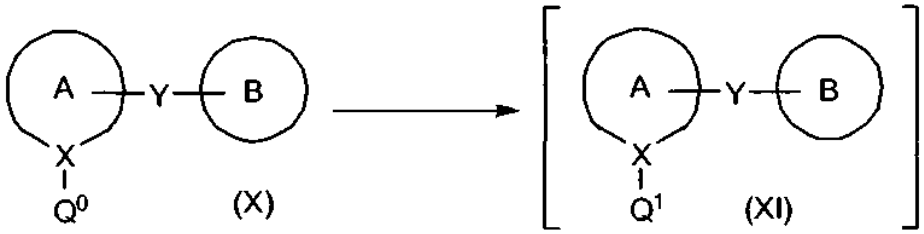
Cierta invención los compuestos preparados mediante el proceso de la presente invención son intermedios útiles en la síntesis de compuestos usados en un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I)



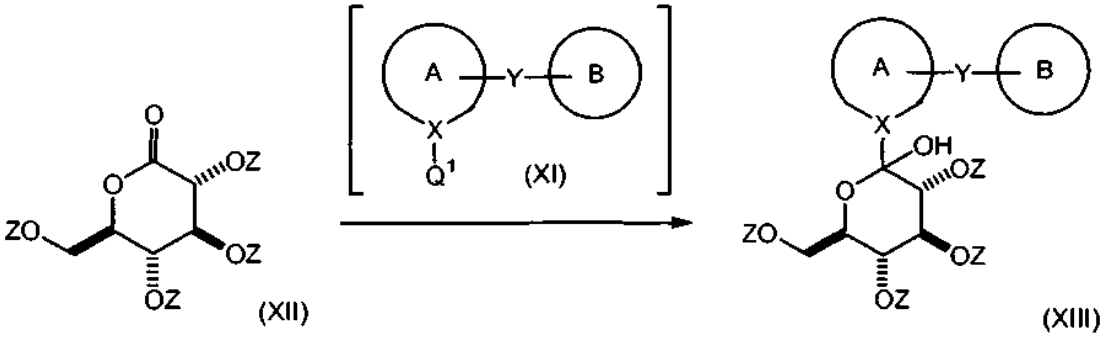
en la que el Anillo A y el Anillo B son uno de los siguientes:

(1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o
(2) el Anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico del anillo heterobicíclico fusionado; o
(3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, en el que la fracción de azúcar X-(azúcar) y la fracción -Y- (Anillo B) están ambas

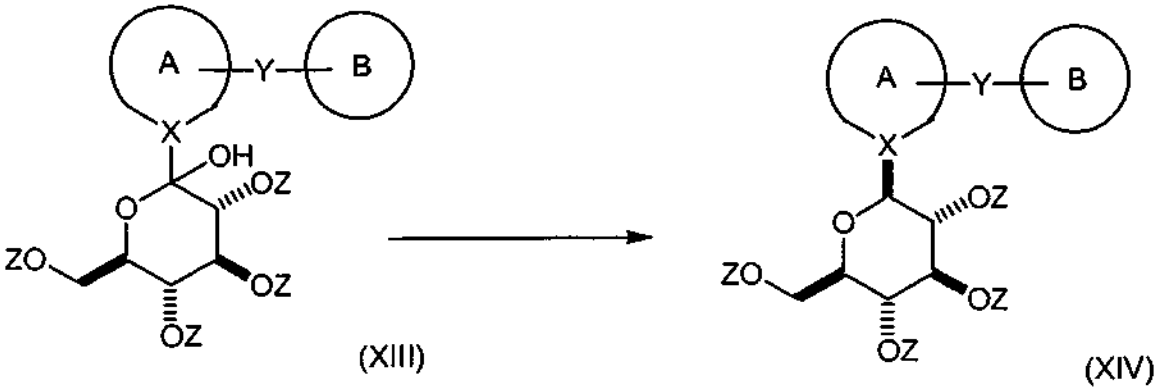
en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobicíclico fusionado, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;
X es un átomo de carbono;
Y es $-(CH_2)_n-$; en la que n es 1 ó 2;
siempre que en el anillo A, X sea parte de un enlace insaturado;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende



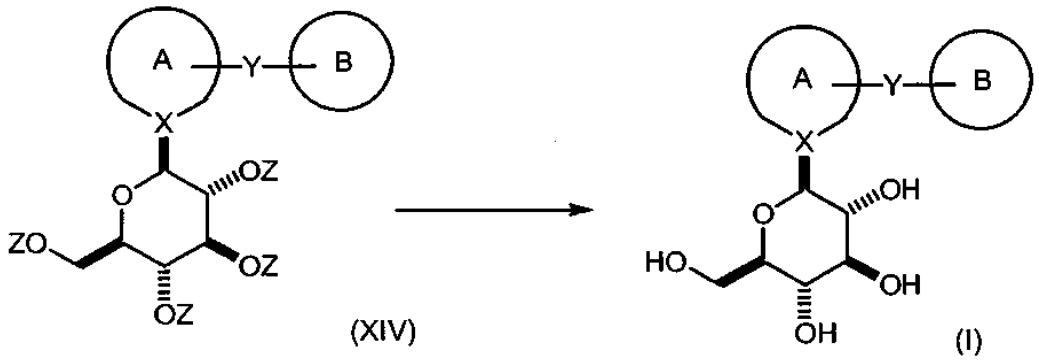
hacer reaccionar un compuesto de formula (X) en la que Q^0 es bromo o yodo, con un complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio, un complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio, un complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio, en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente -78 °C; para dar el correspondiente compuesto de formula (XI), en la que Q^1 es el correspondiente MgCl o MgBr;



hacer reaccionar el compuesto de formula (XI) con un compuesto de fórmula (XII), en la que Z es un grupo protector de oxígeno, en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente -78 °C, para dar el correspondiente compuesto de formula (XIII);

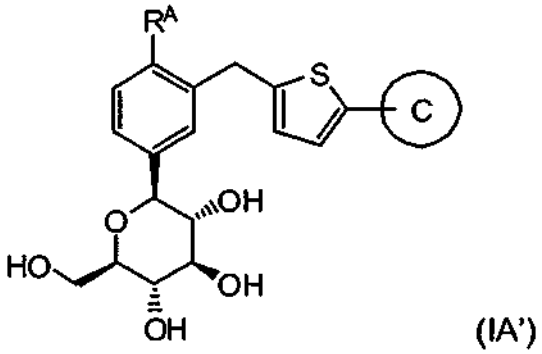


hacer reaccionar el compuesto de formula (XIII) con un ácido de Lewis, en presencia de un reactivo de silano, en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente el reflujo para dar el correspondiente compuesto de formula (XIV);

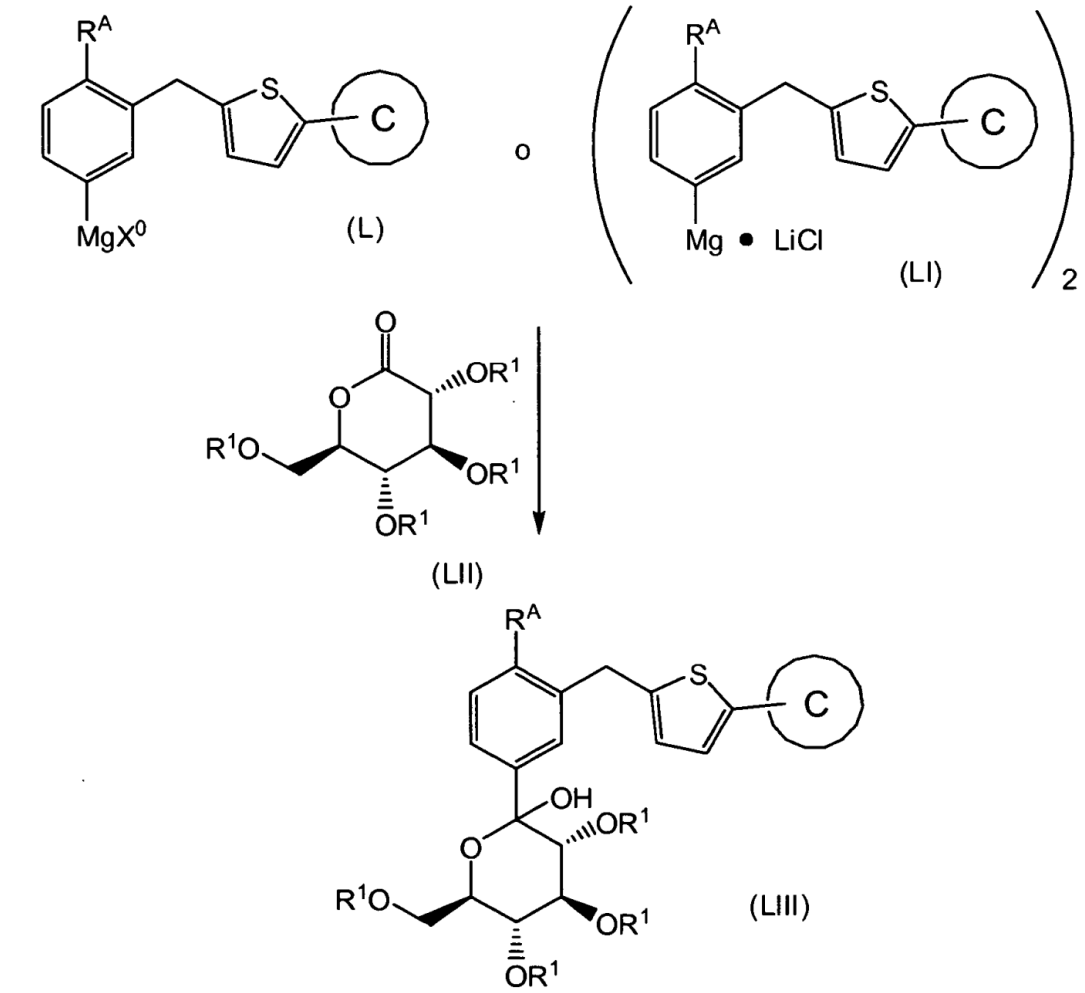


desproteger el compuesto de fórmula (XIV) para dar el correspondiente compuesto de formula (I).

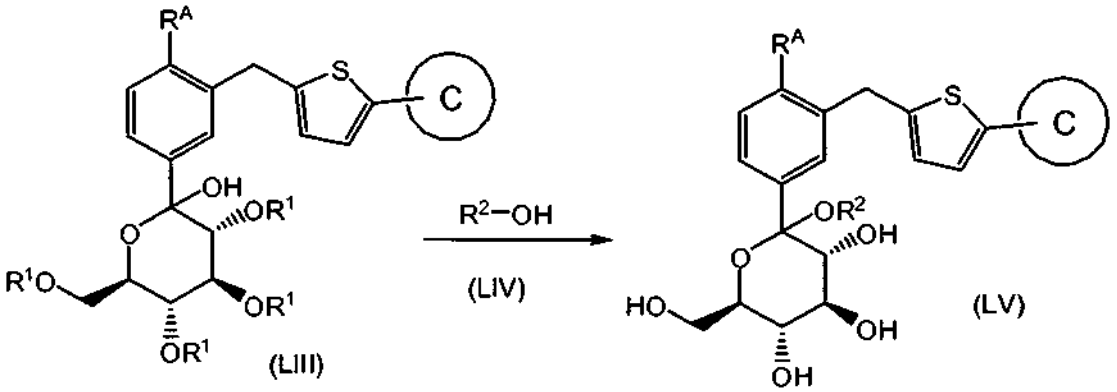
Los compuestos preparados mediante el proceso de la presente invención son intermedios útiles en la síntesis de compuestos usados en un nuevo proceso para la preparación de ciertos compuestos de fórmula (IA')



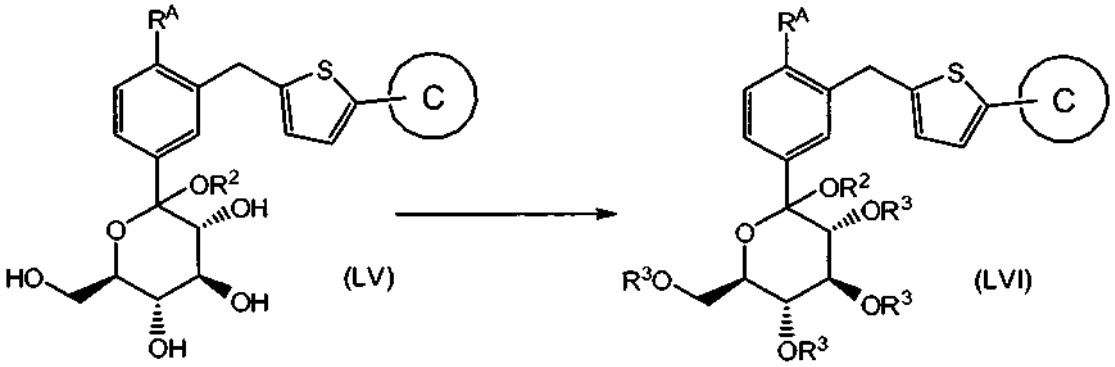
en la que
R^A es halógeno o alquilo inferior;
el Anillo C es fenilo sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, metilendioxi, etilenoxi, mono o dialquilamino inferior, carbamoílo y mono o dialquilcarbamoílo inferior;
o heterociclilo uido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, mono o dialquilamino inferior, carbamoílo y mono o dialquilcarbamoílo inferior; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende las etapas de:



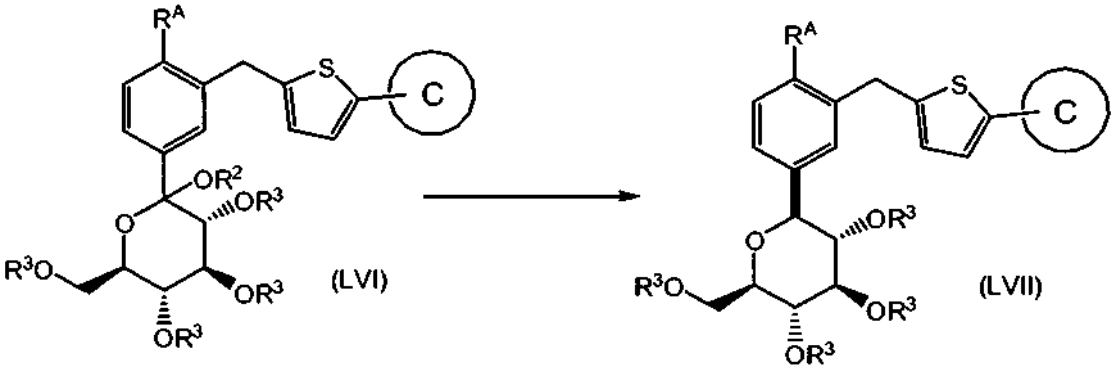
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (L) en la que X^0 se elige del grupo formado por Cl, Br, I y Cl • LiCl o un compuesto de fórmula (LI) con un compuesto de fórmula (LII), en la que R^1 es trialquilsililo inferior, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LIII);



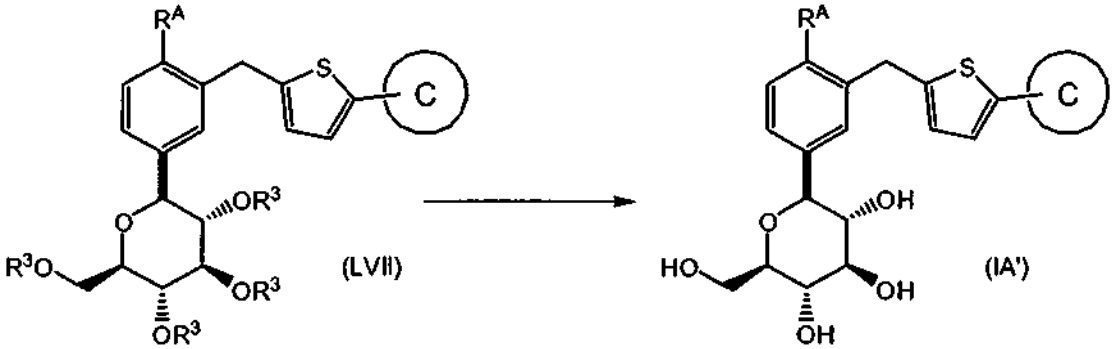
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (LIII) con un alcohol de fórmula (LIV), en la que R^2 es alquilo inferior, en presencia de un ácido para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LV);



proteger los grupos hidroxilo del compuesto de fórmula (LV); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LVI); en la que cada R^3 es un grupo protector de hidroxilo;

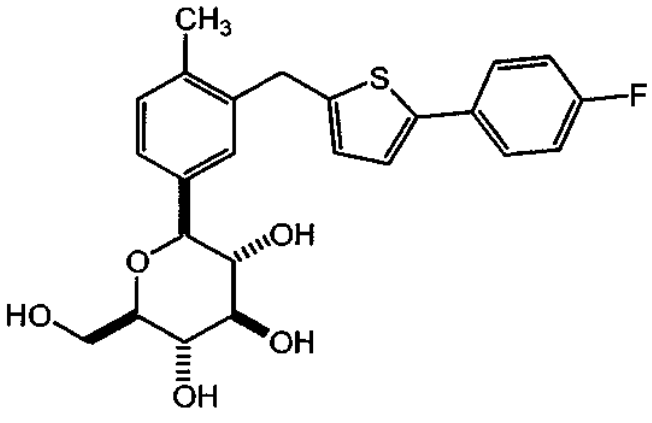


reducir el compuesto de fórmula (LVI); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LVII);



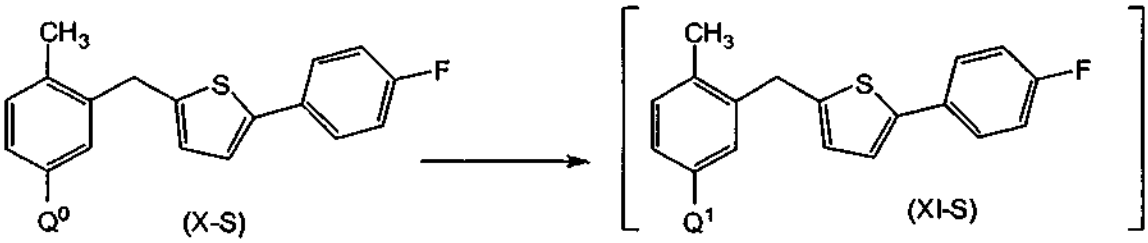
eliminar los grupos protectores de los hidroxilos del compuesto de fórmula (LVII); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IA').

Los compuestos preparados mediante el proceso de la presente invención son intermedios útiles para la síntesis de compuestos usados en un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - S)

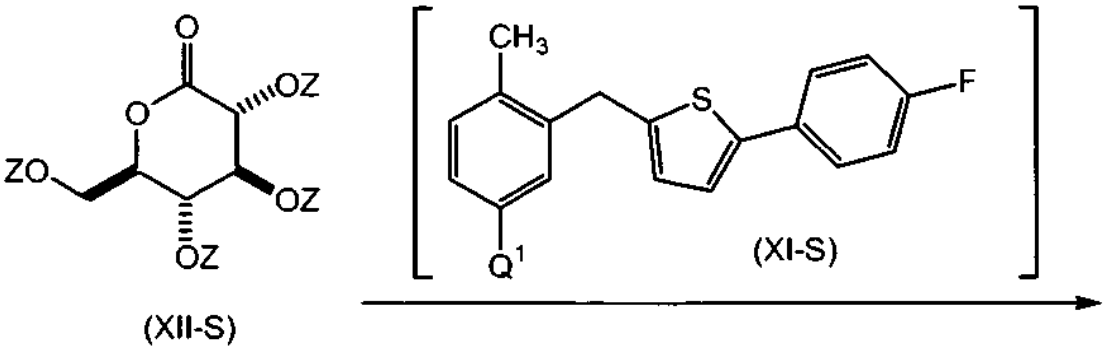


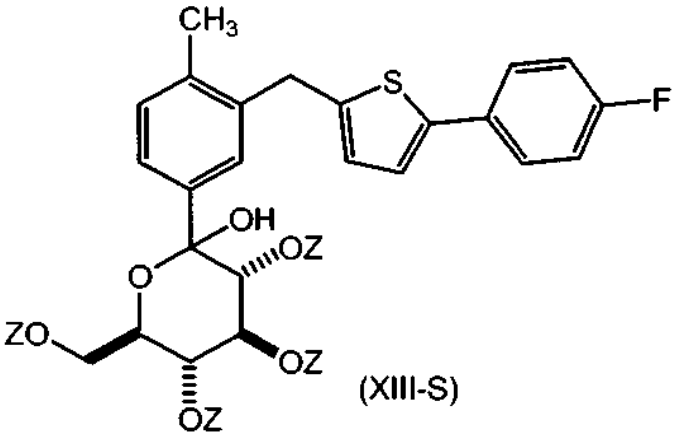
(I-S)

o solvato del mismo; (también conocido como 1-β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno); que comprende



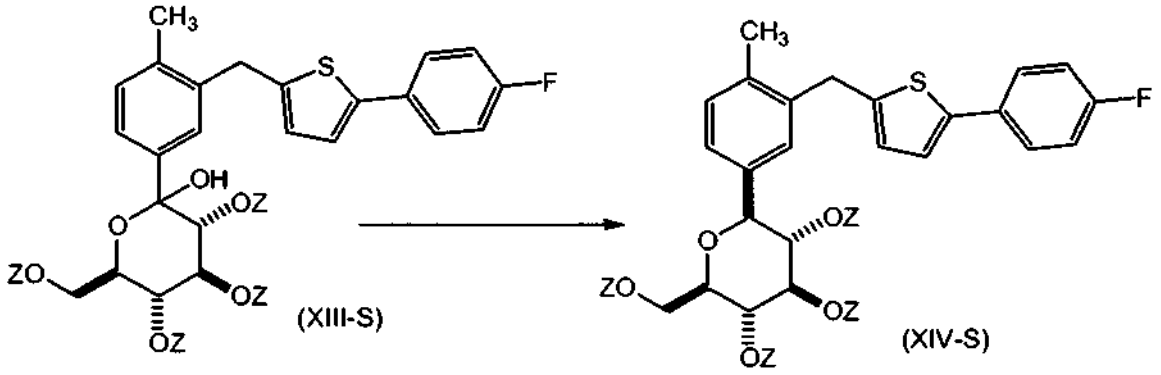
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X - S) en la que Q^0 es bromo o yodo, con un complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio o un complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio o un complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro litio, en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente -78 % para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI - S), en la que Q^1 es el correspondiente MgCl o MgBr;



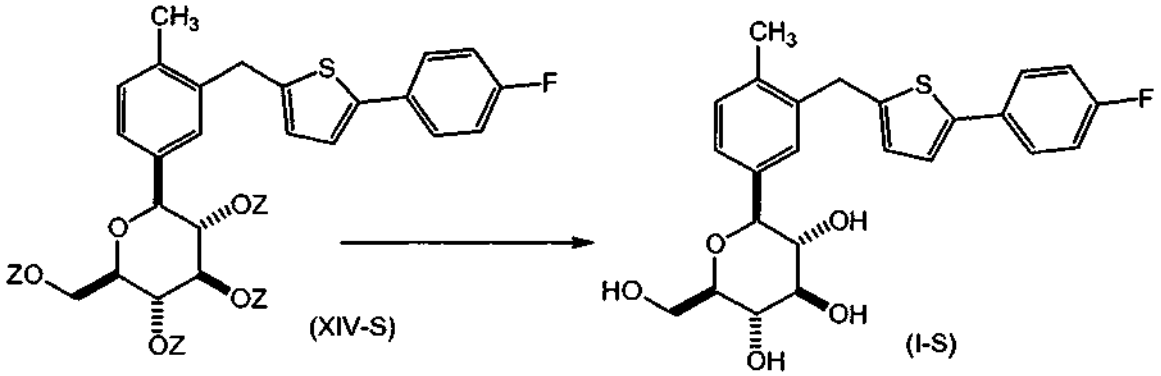


(XIII-S)

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI - S) con un compuesto de fórmula (XII - S), en la que Z es un grupo protector de oxígeno, en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente -78 % para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII - S);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII - S) con un ácido de Lewis en presencia de un reactivo de silano, en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0 % hasta aproximadamente reflujo para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV - S);



desproteger el compuesto de fórmula (XIV - S); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I - S).

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (X - S) según se describe con más detalle en el Esquema 4.

La presente divulgación se dirige adicionalmente a un producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

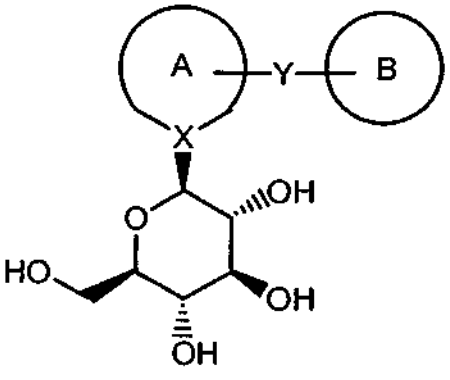
En el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento. En el presente documento se desvela una composición farmacéutica elaborada mezclando el producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, y un portador farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se desvela un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se desvelan procedimientos para tratar una alteración mediada por el SGLT (incluyendo el tratamiento o el retraso de la progresión o del inicio de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión) que comprende administrar al sujeto que necesita la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

En el presente documento se desvelan procedimientos para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, que comprenden administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente, solos o junto con al menos un agente antidiabético, un agente para tratar las complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensor, un agente antiagregante plaquetar, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidémico.

Descripción detallada de la invención

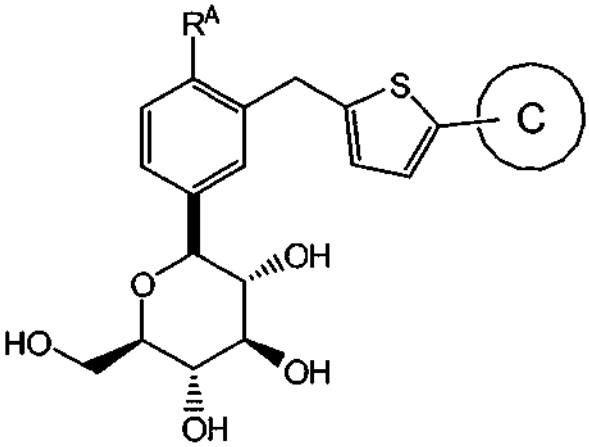
Los compuestos preparados mediante el proceso de la presente invención son intermedios útiles para la síntesis de compuestos usados en un proceso para la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que X, Y, el Anillo A y el Anillo B son según se define en el presente documento; y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; según se describe con más detalle en el presente documento. Los compuestos de la fórmula (I) muestran actividad inhibidora frente al transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el intestino y en el riñón de especies de mamíferos, y es útil en el tratamiento de la diabetes mellitus o de complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y retraso en la curación de heridas. En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - S), según se describe con más detalle en el presente documento. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - K), según se describe con más detalle en el presente documento.

La presente invención se dirige adicionalmente a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (IA')



(IA')

en la que R^A y el Anillo C son según se define en el presente documento; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se sabe que los compuestos de fórmula (IA') poseen actividad como inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes de sodio, y muestran un excelente efecto reductor de la glucosa sanguínea. Los compuestos de fórmula (IA') pueden, por lo tanto, ser útiles para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus, de complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética) y de enfermedades relacionadas tales como la obesidad.

La presente invención se dirige adicionalmente a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (X - S), compuestos que son intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), más particularmente, en la síntesis del compuesto de fórmula (I - S).

El término "**halógeno**", debería incluir cloro, bromo, flúor y yodo. Cuando se refiere a sustituyentes del compuesto de fórmula (I), el término "**átomo de halógeno**" **o** "**halo**" debería significar cloro, bromo y flúor, y son preferibles cloro y flúor.

El término "**grupo alquilo**" significa una cadena hidrocarbonada monovalente saturada lineal o ramificada con entre 1 y 12 átomos de carbono. Es preferible un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, y es más preferible un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono.

Algunos ejemplos de los mismos son grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, grupo isobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo heptilo, grupo 4,4-dimetilpentilo, grupo octilo, grupo 2,2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes, según se enumeran a continuación, si fuera necesario.

El término "**alquilo inferior"** significa una cadena hidrocarbonada monovalente saturada lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono. Preferiblemente, "alquilo inferior" significa una cadena carbonada lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono. Más preferiblemente, "alquilo inferior" significa una cadena carbonada lineal con uno o dos átomos de carbono. Algunos ejemplos de "alquilo inferior" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos.

El término "**grupo alquileno**" **o** "**alquileno**" significa una cadena hidrocarbonada divalente saturada lineal o ramificada con entre 1 y 12 átomos de carbono. Es preferible del grupo alquileno de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquileno de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. Si fuera necesario, el grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido de la misma forma a la mencionada anteriormente para el "grupo alquilo". Cuando los grupos alquileno según se han definido anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un anillo de un carbociclo de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes según se define a continuación.

El término "**grupo alquenilo**" significa una cadena hidrocarbonada monovalente lineal o ramificada con entre 2 y 12 átomos de carbono y con al menos un doble enlace. Es preferible el grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupo vinilo, grupo 2-propenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 2-hexenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 2-heptenilo, grupo 3-heptenilo, grupo 4-heptenilo, grupo 3-octenilo, grupo 3-nonenilo, grupo 4-decenilo, grupo 3-undecenilo, grupo 4-dodecenilo, grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc.

El grupo alquenilo puede estar opcional e independientemente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario.

El término "**grupo alquenileno**" significa una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada con entre 2 y 12 átomos de carbono y con al menos un doble enlace. Es preferible el grupo alquenileno de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquenileno de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. Si fuera necesario, el grupo alquenileno puede esta opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario. Cuando los grupos alquenileno según se han definido anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un anillo de un carbociclo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo de benceno fusionado) junto con los átomos de carbono al que están unidos, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El término "**grupo alquinilo**" significa una cadena hidrocarbonada monovalente lineal o ramificada con al menos un triple enlace. El grupo alquinilo preferible es un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupo 2-propinilo, 3 grupo -butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 4-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 2-hexinilo, grupo 3-hexinilo, grupo 2-heptinilo, grupo 3-heptinilo, grupo 4-heptinilo, grupo 3-octinilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario.

El término "**grupo cicloalquilo**" significa un anillo hidrocarbonado saturado monovalente monocíclico o bicíclico con entre 3 y 12 átomos de carbono, y es más preferible el grupo hidrocarbonado saturado monocíclico con entre 3 y 7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarbonado saturado o un anillo hidrocarbonado insaturado (dicho anillo hidrocarbonado saturado y anillo hidrocarbonado insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO_2 dentro del anillo, si fuera necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquilideno**" significa un anillo hidrocarbonado saturado divalente monocíclico o bicíclico con entre 3 y 12 átomos de carbono, y se prefiere el grupo hidrocarbonado saturado monocíclico con entre 3 y 6 átomos

de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tal como grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilidino, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarbonado saturado o un anillo hidrocarbonado insaturado (dicho anillo hidrocarbonado saturado y anillo hidrocarbonado insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o $S0_2$ dentro del anillo, si fuera necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquenilo**" significa un anillo hidrocarbonado insaturado monovalente monocíclico o bicíclico con entre 4 y 12 átomos de carbono y con al menos un doble enlace. El grupo cicloalquenilo preferible es un grupo hidrocarbonado insaturado monocíclico con entre 4 y 7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupos alquenilo monocíclicos tales como grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario. Además, el grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarbonado saturado o un anillo hidrocarbonado insaturado (dicho anillo hidrocarbonado saturado y anillo hidrocarbonado insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO_2 dentro del anillo, si fuera necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquinilo**" significa un anillo hidrocarbonado insaturado monocíclico o bicíclico con entre 6 y 12 átomos de carbono, y con al menos un triple enlace. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo hidrocarbonado insaturado monocíclico con entre 6 y 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupos alquinilo monocíclicos tales como grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario. Además, el grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarbonado saturado o un anillo hidrocarbonado insaturado (dicho anillo hidrocarbonado saturado y anillo hidrocarbonado insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO_2 dentro del anillo, si fuera necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación.

El término "**grupo arilo**" significa un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico con entre 6 y 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los mismos son grupo fenilo, grupo naftilo (incluyendo grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarbonado saturado o un anillo hidrocarbonado insaturado (dicho anillo hidrocarbonado saturado y anillo hidrocarbonado insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO_2 dentro del anillo, si fuera necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación.

El término "**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**" significa un anillo hidrocarbonado insaturado que contiene 1 - 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y es preferible aquel con un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 - 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Algunos ejemplos de los mismos son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. De entre ellos pueden usarse preferiblemente piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" puede estar opcional e independientemente sustituido con 1 - 4 sustituyentes según se menciona a continuación, si fuera necesario.

El término "**anillo heterobicíclico fusionado insaturado**" significa un anillo hidrocarbonado formado por un anillo hidrocarbonado insaturado condensado con el anteriormente mencionado anillo heterocíclico monocíclico insaturado en el que dicho anillo hidrocarbonado saturado y dicho anillo hidrocarbonado insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO_2 dentro del anillo, si fuera necesario. El "anillo heterobicíclico fusionado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahidrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Además, el "anillo heterocíclico" también incluye posibles N- o S-óxidos del mismo.

El término "**heterociclilo**" significa un grupo monovalente del anteriormente mencionado anillo heterocíclico monocíclico insaturado o anillo heterobicíclico fusionado insaturado y un grupo monovalente de la versión saturada del anteriormente mencionado anillo heterocíclico monocíclico insaturado o heterobicíclico fusionado insaturado. Si fuera necesario, el heterociclilo puede estar opcional e independientemente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes según se menciona a continuación.

En una forma de realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (IA'), el término "heterociclilo" se refiere a un grupo monovalente de un anillo hidrocarbonado insaturado que contiene 1 - 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferible es un anillo hidrocarbonado insaturado o saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 - 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Algunos ejemplos de "heterociclilo" incluyen piridilo, pirimidilo, pirazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Algunos ejemplos preferibles de "heterociclilo" incluyen piridilo, pirimidilo, pirazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiazolilo.

El término "**grupo alcanoílo**" significa un grupo formilo y aquellos formados por la unión de un "grupo alquilo" a un grupo carbonilo.

El término "**grupo alcoxi**" significa aquellos formados por la unión de un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

El término "**alcoxi inferior**" se refiere al anterior grupo alquilo inferior unido a un átomo de oxígeno. Preferiblemente, "alcoxi inferior" significa un grupo alquiloxi lineal o ramificado con entre 1 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de "alcoxi inferior" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, pentiloxi, hexiloxi y varios isómeros de cadena ramificado de los mismos.

El **sustituyente** para cada grupo anterior incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxi, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un alcoxi grupo, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo mono o diarilcarbamoílo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterociclilsulfonilo. Cada grupo según se mencionó anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con estos sustituyentes.

Además, los términos tales como un grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo halofenilo o un grupo haloheterociclilo significan un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo heterociclilo (en lo sucesivo, denominado un grupo alquilo, etc.) que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Aquellos preferibles son un grupo alquilo, etc. que están sustituidos con entre 1 y 7 átomos de halógeno, y aquellos más preferibles son un grupo alquilo, etc. que están sustituidos con entre 1 y 5 átomos de halógeno. De forma análoga, los términos tales como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxialcoxi inferior y un grupo hidroxifenilo significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos hidroxi. Aquellos preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con entre 1 y 4 grupos hidroxi, y aquellos más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con entre 1 y 2 grupos hidroxi. Además, los términos tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxifenilo y un grupo alcoxifenilo inferior significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos alcoxi. Aquellos preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con entre 1 y 4 grupos alcoxi, y aquellos más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con entre 1 y 2 grupos alcoxi.

Los términos "**arilalquilo"** y "**arilalcoxi**" usados solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alquilo y alcoxi según se ha descrito anteriormente con un sustituyente arilo.

El término "**inferior**" usado en las definiciones de las fórmulas de la presente memoria descriptiva significa una cadena carbonada lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, salvo que se defina de otro modo. Más preferiblemente, significa una cadena carbonada lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono.

El término "**profármaco**" significa un éster o un carbonato, que se forma haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxi del compuesto de la fórmula I con un agente de acilación sustituido con un alquilo, un alcoxi o un arilo mediante un procedimiento convencional para producir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Además, el profármaco también incluye un éster o una amida, que se forma similarmente haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxi del compuesto de la fórmula I con un α-aminoácido o un β-aminoácido, etc. usando un agente de condensación mediante un procedimiento convencional.

La **sal farmacéuticamente aceptable** del compuesto de la fórmula I incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal con cinc o aluminio; una sal con una base orgánica tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metilglucosamina, trietanolamina y deshidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido ácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Los compuestos de la presente divulgación también incluyen una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el presente compuesto puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene cualquiera de los sustituyentes. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula I puede existir en forma de enantiómero o diastereómero o de una mezcla de los mismos. Cuando el presente compuesto (I) contiene a doble enlace, el presente compuesto puede existir en forma de isomería geométrica (compuesto cis, compuesto trans), y cuando el presente compuesto (I) contiene un enlace insaturado, tal como carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en forma de un tautómero, y el presente compuesto también incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. Puede usarse el compuesto de partida en forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereómero en los procesos para preparar el presente compuesto. Cuando el presente compuesto se obtiene en forma de un diastereómero o un enantiómero, pueden separarse mediante un procedimiento convencional tal como cromatografía o cristalización fraccionada.

Además, el presente compuesto (I) incluye una sal intramolecular, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

Algunos ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido de la presente divulgación incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoílo, un grupo mono o d-alquilcarbamoílo, un grupo mono o diarilcarbamoílo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterociclilsulfonilo grupo en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente adicionalmente sustituido con estos sustituyentes.

Algunos ejemplos del anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido de la presente divulgación incluyen un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxi, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo

cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclíltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo mono o diarilcarbamoílo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterociclilsulfonilo, en los que cada sustituyente puede estar opcionalmente adicionalmente sustituido con estos sustituyentes.

Algunos ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido de la presente divulgación incluyen un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterociclíloxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterociclíloxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclíltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo mono o diarilcarbamoílo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilsulfonilo, un alquileno, un alquilenoxi, un alquilenodioxi y un grupo alquenileno, en los que cada sustituyente puede estar opcionalmente adicionalmente sustituido con estos sustituyentes.

Además, algunos ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno sustituido con un grupo alquileno para formar un grupo carbociclo anular junto con los átomos de carbono al que están unidos, y también incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquenileno para formar un grupo carbociclo anular tal como un grupo de anillo de benceno fusionado junto con los átomos de carbono al que están unidos.

Algunos ejemplos preferibles del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoílo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo.

Algunos ejemplos preferibles del anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoílo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo.

Algunos ejemplos preferibles del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo

cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoílo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un alquileno, un alquilenoxi, un alquilenodioxi y un grupo alquenileno.

En otra forma de realización preferible de la presente invención, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo;

el anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquisulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un alquileno y un grupo alquenileno;

en los que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente del anillo heterocíclico monocíclico insaturado, del anillo heterobicíclico fusionado insaturado y del anillo de benceno pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo fenilo, un alquilenoxi, un alquilenodioxi, un grupo oxo, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo.

En una forma de realización preferible, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo; el anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un alquileno y un grupo alquenileno;

en los que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente del anillo heterocíclico monocíclico insaturado, del anillo heterobicíclico fusionado insaturado y del anillo de benceno pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo mono o

dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi, un grupo fenilo, un alquilenodioxi, un alquilenoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo.

En otra forma de realización preferible,

(1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un alquileno y un grupo alquenileno;

(2) el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un alquileno y un grupo alquenileno, y
el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno y un grupo oxo; o

(3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y
el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobicíclico fusionado insaturado o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoílo, un grupo mono o dialquilsulfamoílo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno y un grupo oxo;
en los que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente del Anillo A y del Anillo B pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoílo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi, un grupo fenilo, un alquilenodioxi, un alquilenoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo.

En una forma de realización más preferible, el Anillo A y el Anillo B son

(1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo oxo, y el Anillo B es (a) un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un

grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; o (c) un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior;

(2) el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, o un grupo alquenileno inferior, y el Anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior o un grupo carbamoílo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior o un grupo carbamoílo; (b) un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; o

(3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo oxo, y el Anillo B es (a) un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; o (c) un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior.

En otra forma de realización más preferible, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X que es la posición 1, el Anillo A es un anillo de benceno que está sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo y un grupo alquenileno inferior, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 - 3 sustituyentes

elegidos del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo haloalcoxifenilo inferior, un grupo alquilenodioxifenilo inferior, un grupo alquilenoxifenilo inferior, un grupo mono o dialquilaminofenilo inferior, un grupo carbamoilfenilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilfenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior, un grupo mono o dialquilaminoheterociciclilo inferior, un grupo carbamoilheterociclilo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior.

En otra forma de realización más preferible, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X que es la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

Además, en otra forma de realización preferible, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X que es la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo haloalcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

En una forma de realización más preferible, X es un átomo de carbono e Y es $-CH_2-$.

Además, en otra forma de realización preferible, el Anillo A y el Anillo B son:

(1) el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo fenilo y un grupo alquenileno inferior, y
el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo inferior alcoxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior o un grupo carbamoílo; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior o un grupo carbamoílo; y un grupo oxo,
(2) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi y un grupo oxo, y
el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo alquileno inferior,
(3) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, y un grupo oxo,
el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del

grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; y un grupo oxo;

(4) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi y un grupo oxo,

el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; y un grupo alquileno inferior, o

(5) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi y un grupo oxo,

el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; y un grupo oxo.

En otra forma de realización preferible, Y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X que es la posición 1, el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes, elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo oxo.

En otra forma de realización más preferible, Y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X que es la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo alquileno inferior.

Algunos ejemplos preferibles de anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Más específicamente, son preferidos furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina y tiazol. El anillo heterobicíclico fusionado insaturado preferible incluye un anillo heterobicíclico fusionado insaturado de 9 ó 10 miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Más específicamente, son preferidos indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno, y dihidroisoquinolina.

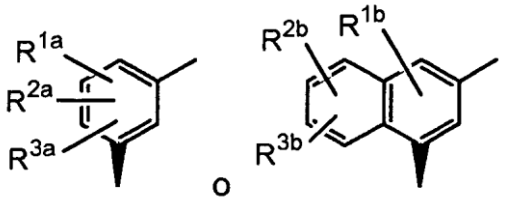
En una forma de realización más preferida, el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo fenilo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico elegido del grupo que consiste en tiofeno, furano, benzofurano, benzotiofeno y benzotiazol, en el que el anillo heterocíclico

puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopiridilo y un grupo tiazolilo.

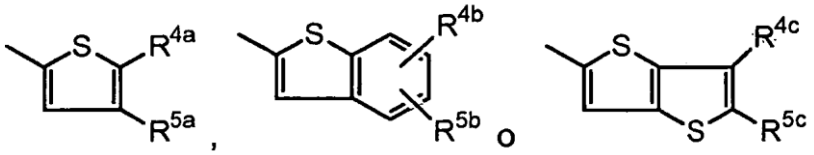
En otra forma de realización preferida más, Y es $-CH_2-$, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o anillo heterobicíclico fusionado insaturado elegido del grupo que consiste en tiofeno, dihidroisoquinolina, dihidroisoxazol, triazol, pirazol, dihidropiridina, dihidroindol, indol, indazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina e isoindolina, en el que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo haloalcoxi inferior.

En una forma de realización preferida adicional, el Anillo A es un anillo de benceno que está sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y el Anillo B es un grupo tienilo que está sustituido con un grupo fenilo o un grupo heterociclilo, en el que dicho grupo fenilo y dicho grupo heterociclilo están sustituidos con 1 - 3 sustituyentes elegidos de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo haloalcoxi inferior.

Además, algunos ejemplos preferibles del compuesto de fórmula I incluyen un compuesto en el que el Anillo A es



en las que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoílo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo, y el Anillo B es

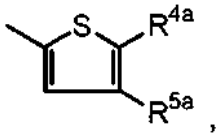


en las que R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxi; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoílo; un grupo mono o dialquilcarbamoílo; un grupo alcanoílo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un alquilenodioxi, un alquilenoxi, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carbamoílo o un grupo mono o dialquilcarbamoílo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo carbamoílo o un grupo mono o dialquilcarbamoílo, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en los extremos de los mismos para formar un grupo alquileno; y R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} y R^{5c} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxi; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoílo; un grupo mono o dialquilcarbamoílo; un grupo alcanoílo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo;

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, o un grupo mono o dialquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

Es más preferido un compuesto en el que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo fenilo; R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoílo o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en los extremos de los mismos para formar un grupo un grupo inferior alquileno; y
R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} y R^{5c} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

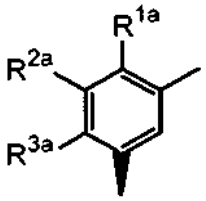
Es adicionalmente preferido un compuesto en que el Anillo B es



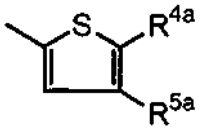
,

en la que R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo, o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoílo, o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior, y R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o
R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en los extremos de los mismos para formar un grupo un grupo alquileno inferior.

Adicionalmente es más preferido un compuesto en que el Anillo A es



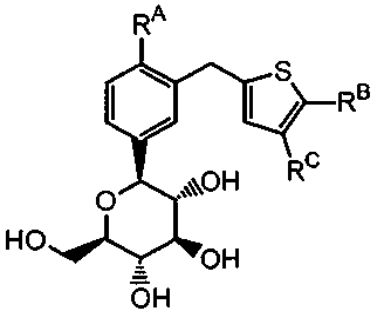
en la que R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y
el Anillo B es



en la que R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoílo, o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior, y R^{5a} es un átomo de hidrógeno, e Y es $-CH_2-$.

En una forma de realización más preferible, R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.

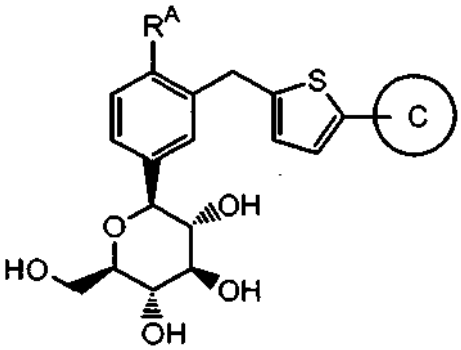
En otra forma de realización preferible, un compuesto preferible puede representarse mediante la siguiente fórmula IA:



(IA)

en la que R^A es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R^B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; y R^C es un átomo de hidrógeno; o R^B y R^C tomados conjuntamente son un anillo de benceno fusionado que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

En una forma de realización preferible, R^A es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, R^C es un átomo de hidrógeno, y R^B es un grupo fenilo sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior. La estructura química de dichos compuestos está representada por la siguiente fórmula (IA'):



(IA')

en la que R^A es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo carbamoílo y un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior.

En una forma de realización más preferible, el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1 - 3 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior y un grupo mono o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con un sustituyente elegido del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo haloalcoxi inferior.

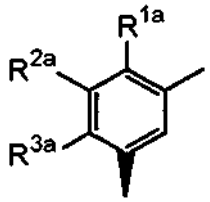
De entre ellos se prefiere un compuesto en que el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.

Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de

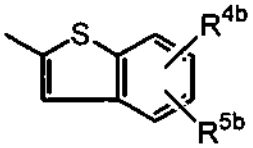
azufre, o un grupo heterociclilo de 9 ó 10 miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Específicamente son preferidos un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piracinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrazolilo y un grupo oxazolilo.

En una forma de realización preferida adicional, el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un grupo piridilo sustituido con un átomo de halógeno.

En otra forma de realización preferida es un compuesto en que el Anillo A es

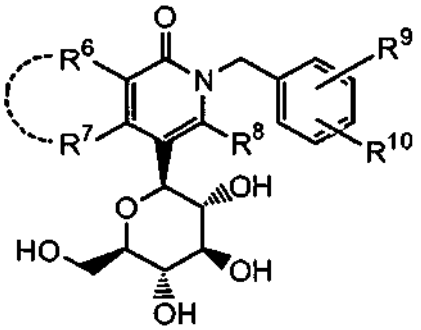


en la que R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el Anillo B es



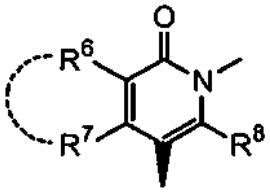
en la que R^{4b} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

En otro aspecto, algunos ejemplos preferibles del compuesto I incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula IB:

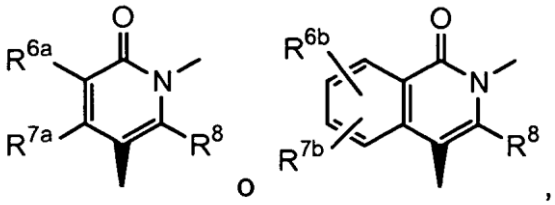


(IB)

en la que R^8, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoílo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo; y un grupo representado por:

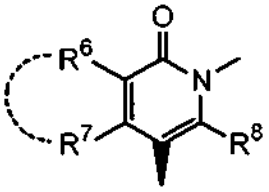


es

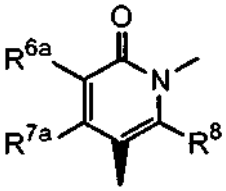


en las que R^{6a} y R^{7a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamoílo, un grupo alcanoílo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo, y R^{6b} y R^{7b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo alcoxi.

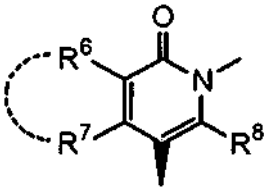
De entre los compuestos representados por la fórmula IB, es más preferido un compuesto en el que R^8, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, y un grupo representado por:



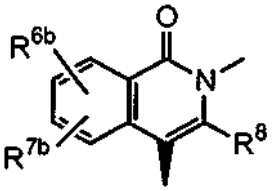
es



en las que R^{6a}, R^{7a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, o un grupo representado por:

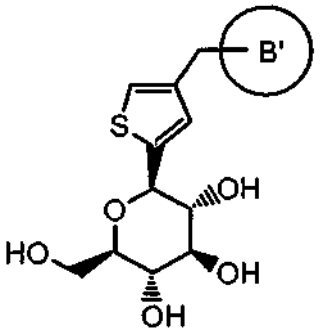


es



en las que R^{6b} y R^{7b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.

En otro aspecto, algunos ejemplos preferibles del compuesto I incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula IC:



(IC)

en la que el Anillo B' es un anillo de benceno opcionalmente sustituido benceno, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido.

Algunos ejemplos preferibles del Anillo B' incluyen un anillo de benceno y un anillo heterocíclico, pudiendo tener ambos un(os) sustituyente(s) elegido(s) del grupo formado por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo alcanoílo inferior; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo alcoxicarbonilo inferior; un grupo carbamoílo; un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un(os) sustituyente(s) elegido(s) de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoílo inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbamoílo o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un(os) sustituyente(s) elegido(s) de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoílo inferior, un grupo mono o dialquilamino inferior, un grupo inferior alcoxicarbonilo, un grupo carbamoílo o un grupo mono o dialquilcarbamoílo inferior; un grupo alquileno; y un grupo oxo.

Algunos ejemplos más preferibles del Anillo B' incluyen un anillo de benceno que puede estar sustituido con un sustituyente elegido del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

Los compuestos pueden elegirse del siguiente grupo:

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil) benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienilmetil) benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)- 2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)- 2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometil- fenil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)- 2-tienilmetil] benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil) benceno;
la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y el profármaco de los mismos.

Algunos compuestos particularmente preferidos compuestos de la presente invención incluyen:

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos;

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil] benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos; y
1-(β-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil) benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y en los Ejemplos, son como sigue:

Ac	= Acetilo
BF_3OEt_2	= Dietileterato de trifluoruro de boro
BF_3THF	= Complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano
$t\text{-}Bu_3P{\cdot}HBF_4$	= Aducto de tri-(t-butil)fosfina y ácido tetrafluorobórico
DCE	= Dicloroetano
DCM	= Diclorometano
DMAP	= 4-Dimetilaminopirdina
DME	= 1,2-Dimetoxietano
DMF	= N,N-Dimetilformamida
dppb	= 1,4-Bis(difenilfosfino) butano
dppe	= 1,2-Bis(difenilfosfino) etano
dppf	= 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno
dppp	= 1,3-Bis(difenilfosfino) propano
Et	= Etilo
EtOAc	= Acetato de etilo
Et_3SiH	= Trietilsilano
HPLC	= Cromatografía Líquida de Alta Resolución
$i\text{-}Pr_3SiH$	= Triisopropilsilano
Me	= Metilo
2-Me-THF	= 2-Metiltetrahidrofurano
Ms	= Metansulfonilo
MTBE	= Metil-t-butil éter
$Ni(COD)_2$	= Bis(1,5-ciclooctadieno) níquel (0)
$NiCl_2$(dppe)	= Dicloruro de 1,2-bis(difenilfosfino) etano níquel
$NiCl_2$(dppf)	= Dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno níquel
$NiCl_2$(dppp)	= Dicloruro de 1,3-bis(difenilfosfino) propano níquel
$Ni(OAc)_2$ / dppe	= Acetato de níquel y 1,2-bis(difenilfosfino) etano
NMM	= N-Metilmorfolino
Pd/C	= Paladio sobre carbono
$PdCl_2(PPh_3)_2$	= Dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II)
$Pd(OAc)_2$	= Acetato de paladio
$Pd(OAc)_2$/dppp	= Acetato de paladio y complejo de 1,3-bis(difenilfosfino) propano
$Pd(OAc)_2$ / Et_3SiH	= Acetato de paladio complejo de trietilsilano
Pr	= Propilo
RaNi	= níquel RANEY® (aleación de aluminio y níquel)
TFA	= Ácido trifluoroacético
THF	= Tetrahidrofurano
TMDSO	= Tetrametildidiloxano
TMS	= Trimetilsililo
TOF	= frecuencia del ciclo (el número de moles de reactante convertido en el producto deseado por mol de catalizador usado por hora)

Según se usa en el presente documento, salvo que se mencione de otro modo, el término "**forma aislada"** significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema disolvente o entorno biológico. En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara como una forma aislada. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IA'), en el que el compuesto de fórmula (IA') se prepara como una forma aislada. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - S), en el que el compuesto de fórmula (I - S) se prepara como una forma aislada. En otra

forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - K), en el que el compuesto de fórmula (I - S) se prepara como una forma aislada.

Según se usa en el presente documento, salvo que se mencione de otro modo, el término "**sustancialmente puro**" significará que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor de aproximadamente el 5 por ciento en moles, preferiblemente menor de aproximadamente el 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menor de aproximadamente el 0,5 por ciento en moles, muy preferiblemente, menor de aproximadamente el 0,1 por ciento en moles.

La presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente puro. También, la presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IA'), en el que el compuesto de fórmula (IA') es sustancialmente puro. También, la presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - S), en el que el compuesto de fórmula (I - S) es sustancialmente puro. La presente divulgación está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - K), en el que el compuesto de fórmula (I - K) es sustancialmente puro.

Según se usa en el presente documento, salvo que se mencione de otro modo, el término "**sustancialmente exento de la(s) correspondiente(s) forma(s) salina(s)**", cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I), significará que el porcentaje molar de la(s) correspondiente(s) forma(s) salina(s) en la base aislada de fórmula (I) es menor de aproximadamente el 5 por ciento en moles, preferiblemente menor de aproximadamente el 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menor de aproximadamente el 0,5 por ciento en moles, muy preferiblemente menor de aproximadamente el 0,1 por ciento en moles

La presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) está sustancialmente exento de las correspondientes formas salinas. También se desvela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IA'), en el que el compuesto de fórmula (IA') está sustancialmente exento de las correspondientes formas salinas. También se desvela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - S), en el que el compuesto de fórmula (I - S) está sustancialmente exento de las correspondientes formas salinas. También se desvela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - K), en el que el compuesto de fórmula (I - K) está sustancialmente exento de las correspondientes formas salinas.

Según se usa en el presente documento, salvo que se mencione de otro modo, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, comprenderá la atención y el cuidado de un sujeto paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, una dolencia o una alteración, e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el inicio de los síntomas o de complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones o eliminar la enfermedad, dolencia o alteración.

Según se usa en el presente documento, salvo que se mencione de otro modo, el término "**prevención**" comprenderá (a) una reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) una reducción en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y / o (d) el retraso o la evitación del desarrollo de la alteración o la dolencia.

El experto en la técnica reconocerá que cuando la presente divulgación está dirigida a procedimientos de prevención, un sujeto que necesita los mismos (es decir, un sujeto que necesita prevención) debería incluir cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma de la alteración, enfermedad o dolencia que se va a prevenir. Además, un sujeto que necesita los mismos puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no haya mostrado ningún síntoma del alteración, enfermedad o dolencia que se va a prevenir, pero un médico, facultativo u otra profesión médica ha considerado que tiene riesgo de desarrollar dicha alteración, enfermedad o dolencia. Por ejemplo, se ha considerado que el sujeto tiene riesgo de desarrollar dicha alteración, enfermedad o dolencia (y por lo tanto necesita la prevención o el tratamiento preventivo) como consecuencia de los antecedentes médicos del sujeto, incluyendo, pero no limitándose a, antecedentes familiares, predisposición, alteraciones o dolencias coexistentes (morbilidad asociada), pruebas genéticas y similares.

El término "**sujeto**", según se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y / o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o la alteración que se va a tratar y / o prevenir.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**", según se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, que se espera por parte de un investigador, veterinario, médico u otro facultativo, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o la alteración que se está tratando.

Según se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El compuesto de fórmula (I) muestra una excelente actividad inhibidora frente al transportador de glucosa dependiente de sodio, y un excelente efecto reductor de la glucosa sanguínea. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil para tratar o retrasar la progresión o el inicio de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión. En particular, el compuesto de fórmula (I) es útil en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, etc.), de complicaciones diabéticas (tal como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética) o de la obesidad, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o por vía parenteral, y puede usarse en forma de una preparación farmacéutica adecuada. Una preparación farmacéutica adecuada para su administración oral incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones en disolución, preparaciones en suspensión o preparaciones en emulsión, etc. Una preparación farmacéutica adecuada para su administración parenteral incluye, por ejemplo, supositorios; preparaciones para inyección y preparaciones para infusión intravenosa usando agua destilada para inyección, disolución salina fisiológica o disolución glucosada acuosa; o preparaciones para inhalación.

La dosis del presente compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar según la vía de administración, la edad, el peso corporal, el estado de un paciente o el tipo y la gravedad de una enfermedad que se va a tratar, y habitualmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos.

El compuesto de fórmula I puede usarse, si fuera necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, uno o más agentes para tratar complicaciones diabéticas y/o uno o más agentes para el tratamiento de otras enfermedades. El presente compuesto y estos otros agentes pueden administrarse en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación oral individuales o mediante inyección.

Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antihiperglucémicos que incluyen insulina, secretagogos de insulina o sensibilizantes a la insulina u otros agentes antidiabéticos con un mecanismo de acción diferente a la inhibición del SGLT, y pueden usarse preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 de estos otros agentes antidiabéticos. Algunos ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de la α-glucosidasa, agonistas del PPARγ (por ejemplo, compuestos de tiazolidinadiona), agonistas duales PPARα/γ, inhibidores de peptidasa IV de dipeptidilo (DPP4), compuestos de mitiglinida y/o compuestos de nateglinida, e insulina, péptido glucagonoide 1 (GLP-1), inhibidores de la PTP1 B, inhibidores de la fosforilasa de glucógeno, moduladores del RXR y/o inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa.

Los agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, un agente antiobesidad, un agente antihipertensor, un agente antiagregante plaquetar, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidemiante.

Los inhibidores del SGLT de la fórmula I pueden usarse en combinación con agentes para el tratamiento de las complicaciones diabéticas, si fuera necesario. Estos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de la PKC y/o inhibidores de la ACE.

La dosis de esos agentes puede variar según la edad, el peso corporal y el estado del paciente, y las vías de administración, las formas de dosificación, etc.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral a especies de mamíferos incluyendo seres humanos, simios, perros, etc., por ejemplo, en la forma de dosificación de comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o administrarse por vía parenteral en forma de preparación para inyección, o por vía intranasal, o en forma de parche transdérmico.

El experto en la técnica reconocerá que, salvo que se especifique de otro modo, la(s) etapa(s) de reacción se realiza(n) en unas condiciones adecuadas, según procedimientos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones según se presentan en este documento, en las que un reactivo o una clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se menciona en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales se eligen independientemente para cada etapa de reacción, y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, cuando dos etapas de un proceso mencionen una base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica elegida para la primera etapa puede ser igual o diferente a la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa Además, el experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención o divulgación puede llevarse a cabo en diversos disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas disolventes adecuados.

Algunos ejemplos de disolventes, bases, temperatura de las reacciones y otros parámetros de reacción, y los componentes adecuados, se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en este documento. El experto en la técnica reconocerá que la lista de dichos ejemplos no pretende, y no debería interpretarse, como limitante en modo alguno de la invención establecida en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Para aportar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas de este documento se mencionan como un intervalo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que cuando se menciona un intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superior e inferior mencionados, sino que más bien incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X a través de aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo entre las mismas.

Para aportar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en este documento no son cualificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que aunque se use explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en este documento se entiende que se refiere al valor real proporcionado, y también se entiende que se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría razonablemente basándose en la práctica habitual de la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

Según se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno evitando que participe en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos carbamato de fórmula -C(O)O-R en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH_2=CH-CH_2-, y similares; grupos amida de fórmula -C(O)-R' en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; grupos derivados de N-sulfonilo de fórmula -SO_2-R" en la que R" es, por ejemplo, tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-o, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

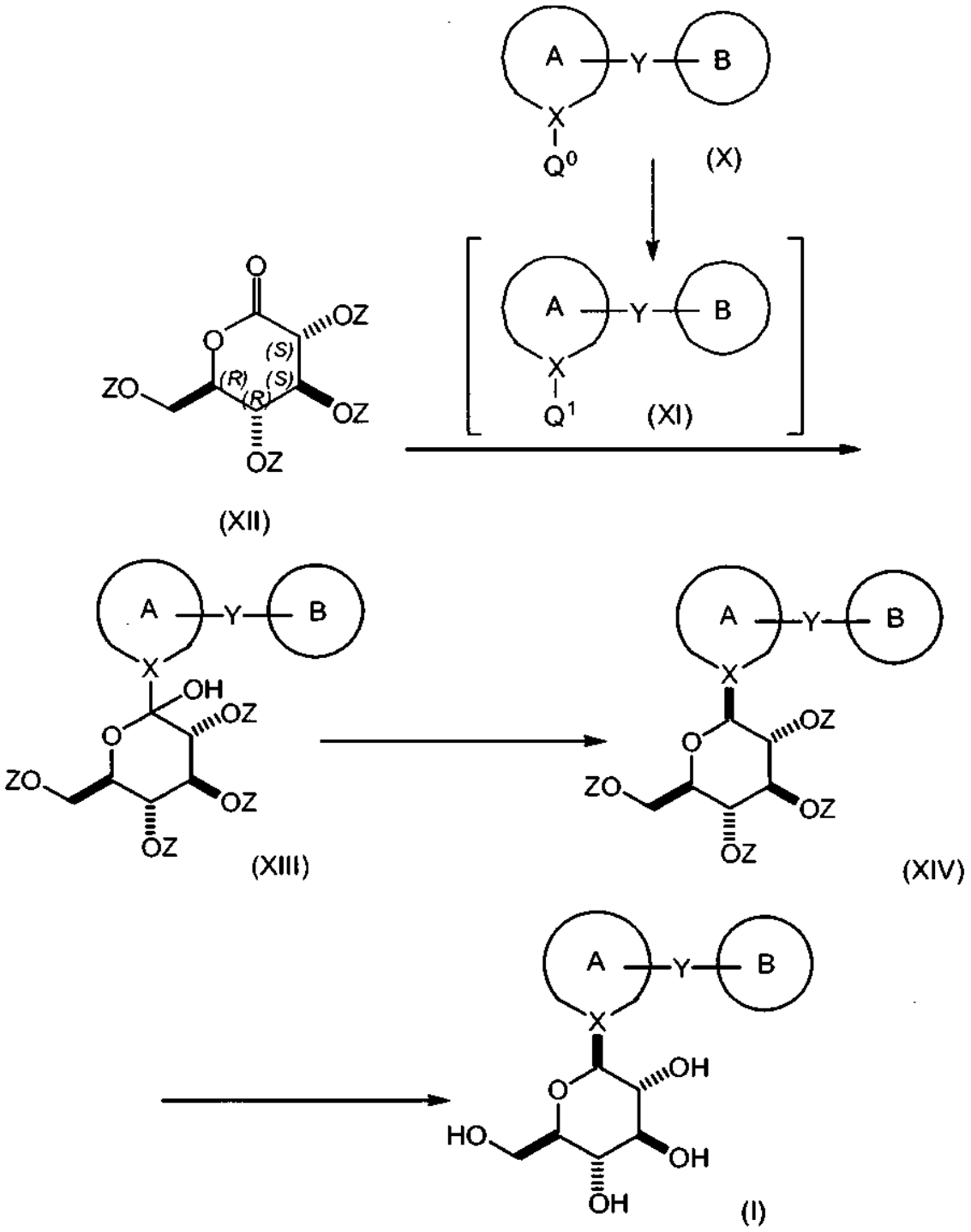
Según se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, el término "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno evitando que participe en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Algunos grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoílo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la divulgación dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. El compuesto puede prepararse en formar racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de una cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de una separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y en T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una conveniente etapa subsiguiente usando procedimientos conocidos en la técnica.

El experto en la técnica reconocerá que en cualquiera de los procesos descritos en este documento, los sustituyentes reactivos de los compuestos de fórmula (I), tales como grupos hidroxi, grupos oxo, grupos carboxi y similares, preferiblemente se protegen y subsiguientemente se desprotegen, según procedimientos conocidos, en puntos adecuados a lo largo de la ruta sintética.

La presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según se esquematiza en el Esquema 1, a continuación.



Esquema I

Consecuentemente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que Q^0 es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante cualquier procedimiento conocido, se hace reaccionar con un complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio, tal como di(sec-butil)magnesio con cloruro de litio, y similares; o un complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio o un complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio; en el que el alquilo C_{1-4} es preferiblemente isopropilo o sec-butilo, más preferiblemente sec-butilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en el que el complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio o el complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio o el complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 1,5 equivalentes molares (relativa a los moles del compuesto de fórmula (X)), o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como tolueno, THF, hexano, pentano, MTBE, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente una mezcla de THF y tolueno; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente el -78 %, o cualquier intervalo entre las mismas, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 5 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI), en la que Q^1 es el correspondiente MgCl o MgBr.

El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en la que Z es un grupo protector de oxígeno elegido adecuadamente, por ejemplo Z puede elegirse del grupo que consiste en acetilo, bencilo, benzoílo, pivaloílo e isobutirilo, preferiblemente Z es acetilo; un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (XII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,3 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos;
en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como tolueno, THF, hexano, pentano, MTBE, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente una mezcla de tolueno y THF; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente el -78 %, o cualquier intervalo entre las mismas, preferiblemente a aproximadamente el -35 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XI) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (XII) en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, para producir el compuesto de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un ácido de Lewis elegido adecuadamente, tal como $BF_3 \cdot OEt_2$, $BF_3 \cdot THF$, cloruro de aluminio, cloruro de cinc cloruro, cloruro de hierro y similares, preferiblemente, $BF_3 \cdot THF$ o cloruro de aluminio, más preferiblemente cloruro de aluminio; en el que el ácido de Lewis está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 0,8 equivalentes molares;
en presencia de un reactivo de silano elegido adecuadamente tal como triisopropilsilano, trietilsilano, tetrametildisiloxano, y similares, preferiblemente trietilsilano o tetrametildisiloxano, más preferiblemente tetrametildisiloxano; en el que el reactivo de silano está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en el que, en una forma de realización de la presente invención, la proporción entre el cloruro de aluminio y el tetrametildisiloxano es de aproximadamente 1 : 1.25;
en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos tales como DCM, DCE, acetonitrilo, tolueno, y similares, o en una mezcla de dichos disolventes orgánicos, preferiblemente en acetonitrilo; preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el reflujo, o cualquier intervalo entre las mismas, más preferiblemente a aproximadamente el 45 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV).

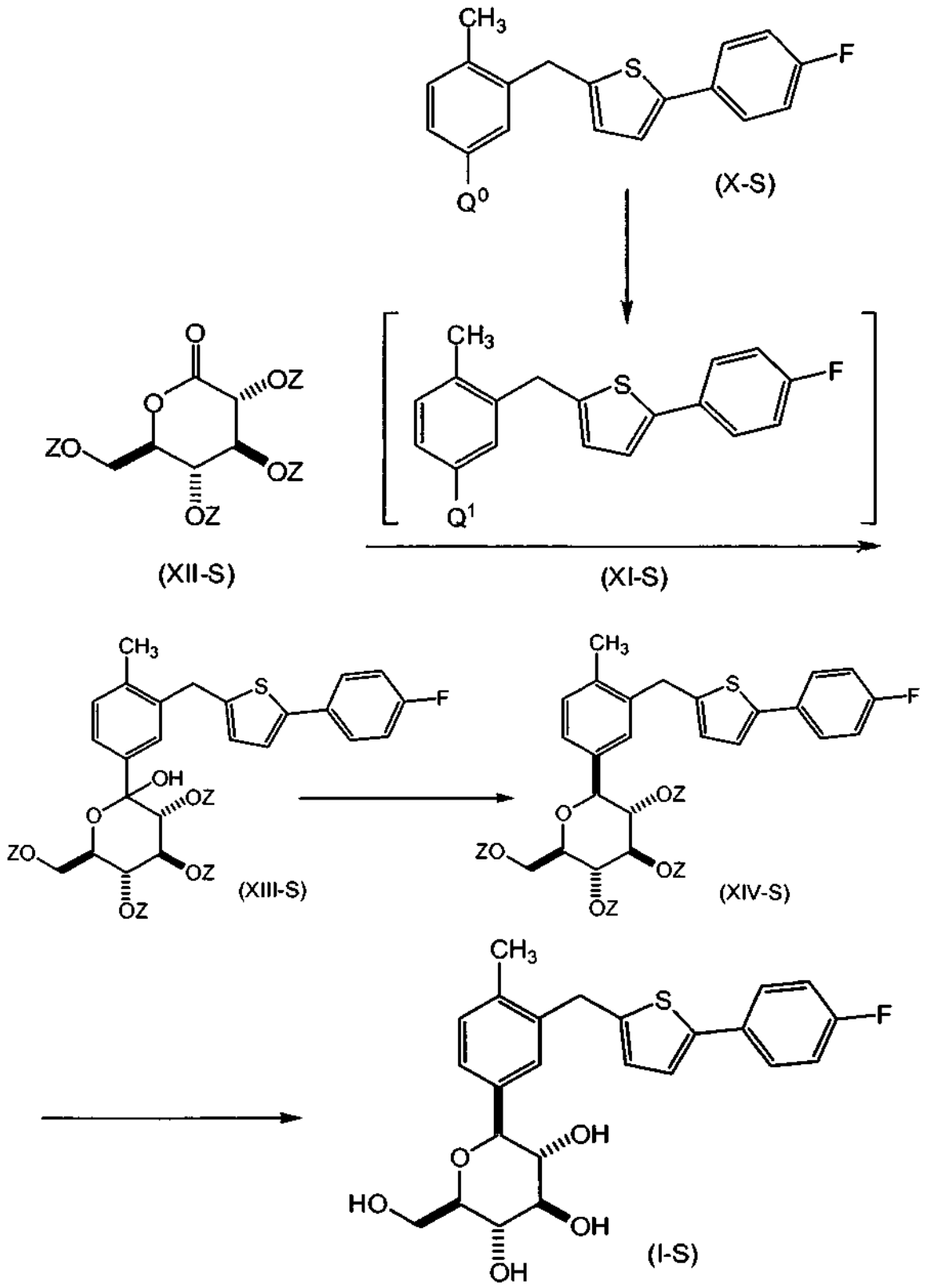
El compuesto de fórmula (XIV) preferiblemente se suspende o se disuelve en un disolvente, más preferiblemente se suspende; y después se filtra, preferiblemente se filtra a una temperatura elevada, para eliminar impurezas y / o subproductos.

El compuesto de fórmula (XIV) se desprotege según procedimientos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con una base elegida adecuadamente, tal como LiOH, NaOH, $NaOCH_3$, y similares, preferiblemente $NaOCH_3$; en el que la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como metanol, etanol, THF, y similares, preferiblemente en metanol; preferiblemente aproximadamente a la temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que, dependiendo del grupo protector en particular, Z, pueden usarse otros reactivos en la etapa de desprotección que incluyen, pero no se limitan a, Pd/C, $Pd(OH)_2$, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2/Et_3SiH$ y RaNi. Estos reactivos pueden emplearse usando diversos sistemas disolventes y/o combinaciones adicionales de ácidos o bases conocidas por el experto habitual.

El compuesto de fórmula (I) preferiblemente se aísla y/o se recristaliza según procedimientos conocidos.

La presente divulgación un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - S), según se esquematiza en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

Consecuentemente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X - S), en la que Q^0 es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio, tal como di(sec-butil) magnesio con cloruro de litio, y similares; o un complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio o un complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio; en el que el alquilo C_{1-4} es preferiblemente isopropilo o sec-butilo, más

preferiblemente sec-butilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en el que el complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio o el complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio o el complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta 1,5 equivalentes molares (relativos a los moles del compuesto de fórmula (X - S)), o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares;
en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tales como tolueno, THF, hexano, pentano, MTBE, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente una mezcla de THF y tolueno; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente el -78 %, o cualquier intervalo entre las mismas, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 5 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI - S), en la que Q^1 es el correspondiente MgCl o MgBr.

El compuesto de fórmula (XI - S) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII - S), en la que Z es un grupo protector de oxígeno elegido adecuadamente, por ejemplo Z puede elegirse del grupo que consiste en acetilo, bencilo, benzoílo, pivaloílo e isobutirilo, preferiblemente Z es acetilo; un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (XII - S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,3 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos;
en un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos, tales como tolueno, THF, hexano, pentano, MTBE, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente una mezcla de tolueno y THF; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente el -78 %, o cualquier intervalo entre las mismas, preferiblemente a aproximadamente el -35 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII - S).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XI - S) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (XII - S) en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, para producir el compuesto de fórmula (XIII - S).

El compuesto de fórmula (XIII - S) se hace reaccionar con un ácido de Lewis elegido adecuadamente, tal como $BF_3 \cdot OEt_2$, $BF_3 \cdot THF$, cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro de hierro y similares, preferiblemente, $BF_3 \cdot THF$ o cloruro de aluminio, más preferiblemente cloruro de aluminio; en el que el ácido de Lewis está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,5 equivalentes molares, muy preferiblemente aproximadamente 0,8 equivalentes molares;
en presencia de un reactivo de silano elegido adecuadamente tal como iPr_3SiH, trietilsilano, tetrametildisiloxano y similares, preferiblemente trietilsilano o tetrametildisiloxano, más preferiblemente tetrametildisiloxano; en el que el reactivo de silano está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en el que, en una forma de realización de la presente invención, la proporción entre el cloruro de aluminio y el tetrametildisiloxano es de aproximadamente 1 : 1,25;
en un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos, tales como DCM, DCE, acetonitrilo, tolueno, y similares, o en una mezcla de dichos disolventes orgánicos, preferiblemente en acetonitrilo; preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el reflujo, o cualquier intervalo entre las mismas, más preferiblemente a aproximadamente el 45 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV - S).

El compuesto de fórmula (XIV - S) preferiblemente se suspende o se disuelve en un disolvente, más preferiblemente se suspende; y después se filtra, preferiblemente se filtra a una temperatura elevada, para eliminar impurezas y / o subproductos.

El compuesto de fórmula (XIV - S) se desprotege según procedimientos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIV - S) se hace reaccionar con una base elegida adecuadamente tal como LiOH, NaOH, $NaOCH_3$, y similares, preferiblemente $NaOCH_3$; en el que la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como metanol, etanol, THF, y similares, preferiblemente en metanol; preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I - S).

El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que, dependiendo del grupo protector en particular, Z, pueden usarse otros reactivos en la etapa de desprotección que incluyen, pero no se limitan a, Pd/C, $Pd(OH)_2$, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2/Et_3SiH$ y RaNi. Estos reactivos pueden emplearse usando diversos sistemas disolventes y/o combinaciones adicionales de ácidos o bases conocidas por el experto habitual.

El compuesto de fórmula (I - S) preferiblemente se aísla y/o se recristaliza según procedimientos conocidos.

La presente divulgación proporciona un proceso para la recristalización del compuesto de fórmula (I - S) que comprende:

ETAPA A: disolver el compuesto de fórmula (I - S) en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares, preferiblemente acetato de etilo; después filtrar opcionalmente la mezcla resultante;
ETAPA B: calentar la mezcla de la ETAPA A hasta una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 45 %, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 35 %; después filtrar opcionalmente la mezcla resultante;
ETAPA C: añadir agua a la mezcla preparada en la ETAPA B; en la que la cantidad de agua añadida es preferiblemente una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares (relativos a los moles del compuesto de fórmula (I - S) usado en la ETAPA A), más preferiblemente, la cantidad de agua añadida es de aproximadamente 1,5 equivalentes molares;
ETAPA D: añadir un antisolvente tal como heptano, y similares, preferiblemente heptano, a la mezcla preparada en la ETAPA C (en el que el antisolvente se añade hasta que se inicia la precipitación); en el que la cantidad de antisolvente añadida es preferiblemente una cantidad suficiente para producir una proporción de volumen final: volumen del disolvente orgánico (según se eligió en la ETAPA A) : antisolvente de aproximadamente 1: hasta aproximadamente 1:5, más preferiblemente, una cantidad suficiente para producir una proporción de volumen final : volumen de aproximadamente 1:2; para producir un precipitado del compuesto de fórmula (I - S); precipitado que preferiblemente se aísla mediante filtración, y adicionalmente, se seca preferiblemente según procedimientos conocidos.

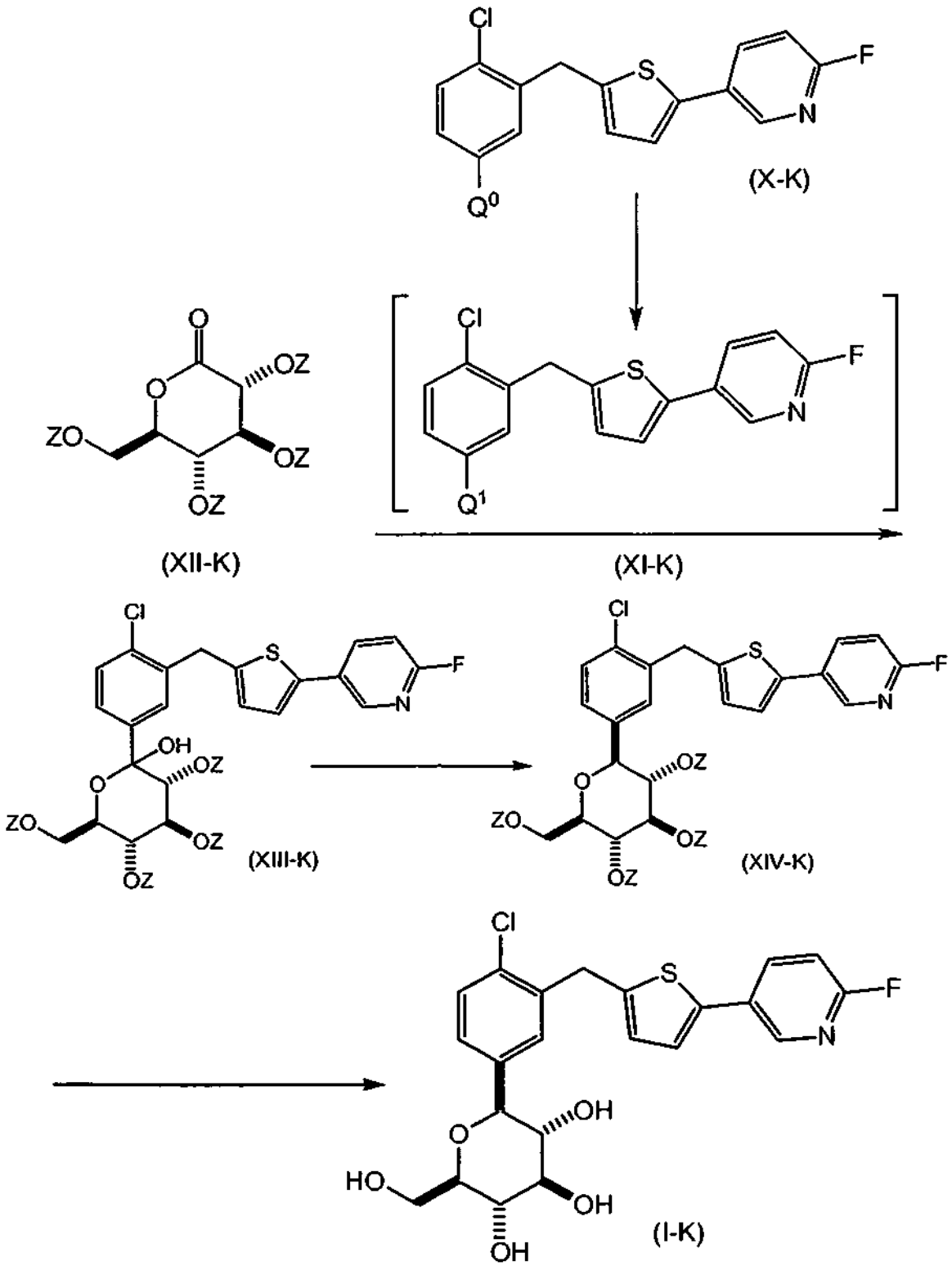
En una forma de realización, la mezcla preparada en la ETAPA C se siembra adicionalmente con cristales preparados previamente del polimorfo deseado del compuesto de fórmula (I - S).

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un proceso alternativo para la recristalización del compuesto de fórmula (I - S) que comprende:

ETAPA A: disolver el compuesto de fórmula (I - S) en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol y similares, preferiblemente acetato de isopropilo; después filtrar opcionalmente la mezcla resultante;
ETAPA B: añadir agua a la mezcla preparada en la ETAPA A; en la que la cantidad de agua añadida es preferiblemente una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares (relativos a los moles del compuesto de fórmula (I - S) usado en la ETAPA A), más preferiblemente, la cantidad de agua añadida es de aproximadamente 1,5 equivalentes molares;
ETAPA C: calentar la mezcla de la ETAPA B hasta una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 65 %, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 65 %; después filtrar opcionalmente la mezcla resultante;
ETAPA D: enfriar la mezcla preparada en la ETAPA C; para producir un precipitado del compuesto de fórmula (I - S); precipitado que preferiblemente se aísla mediante filtración, y adicionalmente, preferiblemente se seca según procedimientos conocidos.

En una forma de realización, la mezcla preparada en la ETAPA C se siembra adicionalmente con cristales preparados previamente del polimorfo deseado del compuesto de fórmula (I - S).

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I - K), según se esquematiza en el Esquema 3, a continuación.



Esquema 3

Consecuentemente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X - K), en la que Q^0 es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio, tal como di(sec-butil)magnesio con cloruro de litio, y similares; o un complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio o un complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio; en el que el alquilo C_{1-4} es preferiblemente isopropilo o sec-butilo, más preferiblemente sec-butilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en el que el complejo de di(alquil C_{1-4}) magnesio con cloruro de litio o el complejo de cloruro de alquil C_{1-4} magnesio

con cloruro de litio o el complejo de bromuro de alquil C_{1-4} magnesio con cloruro de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta 1,5 equivalentes molares (relativos a los moles del compuesto de fórmula (X - K)), o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares;
en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tales como tolueno, THF, hexano, pentano, MTBE, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente una mezcla de THF y tolueno; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente el -78 %, o cualquier intervalo entre las mismas, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 2 % hasta aproximadamente el 5 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI - K), en la que Q^1 es el correspondiente MgCl o MgBr.

El compuesto de fórmula (XI - K) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII - K), en la que Z es un grupo protector de oxígeno elegido adecuadamente, por ejemplo Z puede elegirse del grupo que consiste en acetilo, bencilo, benzoílo, pivaloílo e isobutirilo, preferiblemente Z es acetilo; un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (XII - K) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,3 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos;
en un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos, tales como tolueno, THF, hexano, pentano, MTBE, 1,4-dioxano, y similares, preferiblemente una mezcla de tolueno y THF; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente el -78 %, o cualquier intervalo entre las mismas, preferiblemente a aproximadamente el -35 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII - K).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XI - K) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (XII - K) en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, para producir el compuesto de fórmula (XIII - K).

El compuesto de fórmula (XIII - K) se hace reaccionar con un ácido de Lewis elegido adecuadamente, tal como $BF_3 \cdot OEt_2$, $BF_3 \cdot THF$, cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro de hierro y similares, preferiblemente, $BF_3 \cdot THF$ o cloruro de aluminio, más preferiblemente cloruro de aluminio; en el que el ácido de Lewis está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,5 equivalentes molares, muy preferiblemente aproximadamente 0,8 equivalentes molares;
en presencia de un reactivo de silano elegido adecuadamente tal como triisopropilsilano, trietilsilano, tetrametildisiloxano y similares, preferiblemente trietilsilano o tetrametildisiloxano, más preferiblemente tetrametildisiloxano; en el que el reactivo de silano está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en el que, en una forma de realización de la presente invención, la proporción entre el cloruro de aluminio y el tetrametildisiloxano es de aproximadamente 1 : 1,25;
en un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos, tales como DCM, DCE, acetonitrilo, tolueno, y similares, o en una mezcla de dichos disolventes orgánicos, preferiblemente en acetonitrilo; preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el reflujo, o cualquier intervalo entre las mismas, más preferiblemente a aproximadamente el 45 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV - K).

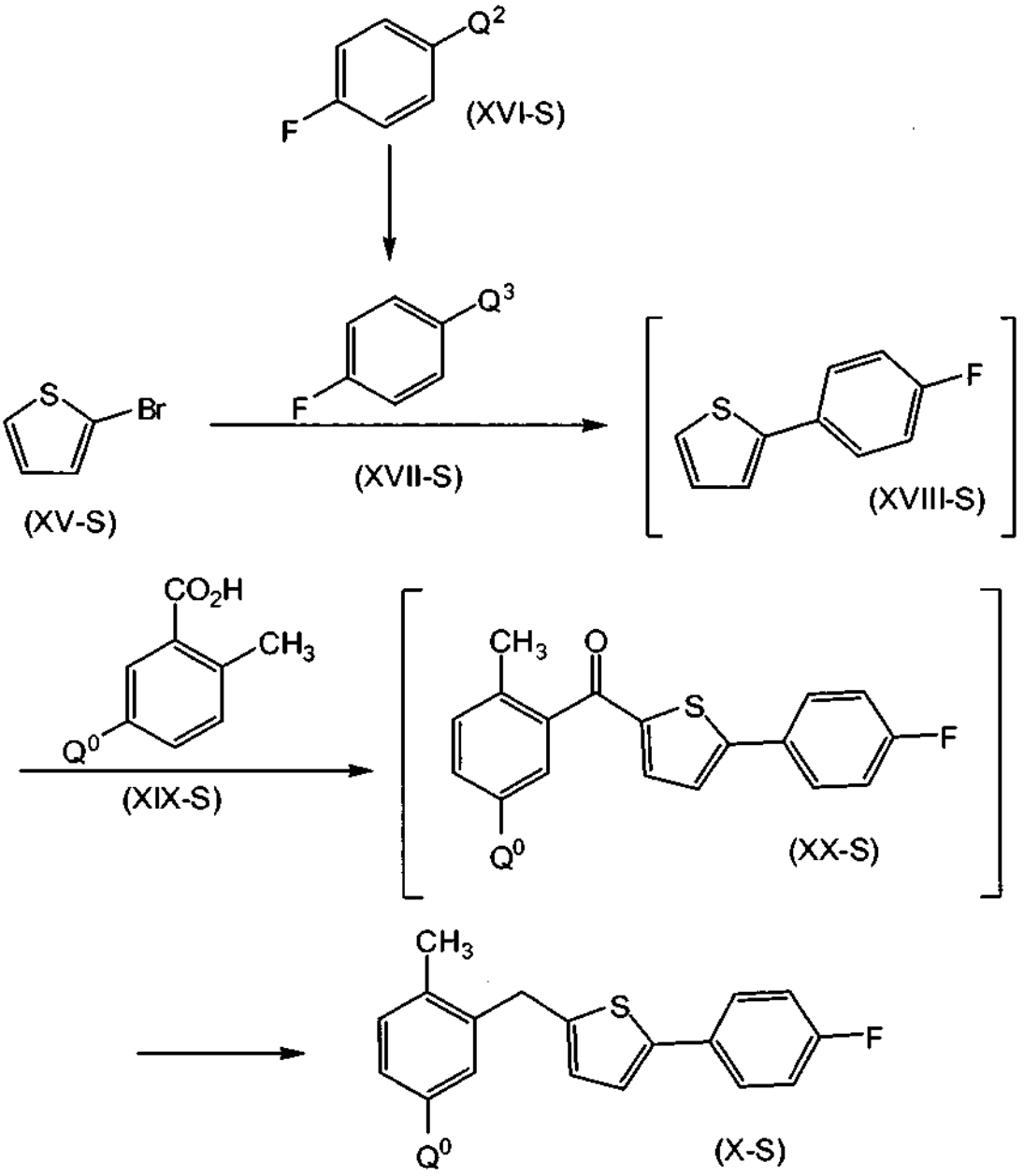
El compuesto de fórmula (XIV - K) preferiblemente se suspende o se disuelve en un disolvente, más preferiblemente se suspende; y después se filtra, preferiblemente se filtra a una temperatura elevada, para eliminar impurezas y / o subproductos.

El compuesto de fórmula (XIV - K) se desprotege según procedimientos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIV - K) se hace reaccionar con una base elegida adecuadamente tal como LiOH, NaOH, $NaOCH_3$, y similares, preferiblemente $NaOCH_3$; en el que la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo entre los mismos, muy preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, tal como metanol, etanol, THF, y similares, preferiblemente en metanol; preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I - K).

El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que, dependiendo del grupo protector en particular, Z, pueden usarse otros reactivos en la etapa de desprotección que incluyen, pero no se limitan a, Pd/C, $Pd(OH)_2$, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2/Et_3SiH$ y RaNi. Estos reactivos pueden emplearse usando diversos sistemas disolventes y/o combinaciones adicionales de ácidos o bases conocidas por el experto habitual.

El compuesto de fórmula (I - K) preferiblemente se aísla y/o se recristaliza según procedimientos conocidos.

En una forma de realización, la presente invención está dirigida a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (X - S), según se esquematiza con más detalle en el Esquema 4, a continuación.



Esquema 4

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XV - S), también conocido como 2-bromotiofeno, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, con un compuesto de fórmula (XVII - S), en la que Q^3 es - $B(OH)_2$, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en unas condiciones de acoplamiento de Suzuki, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - S), también conocido como 2-(4-fluorofenil)tiofeno. Más particularmente, el compuesto de fórmula (XV - S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XVII - S), en la que Q^3 es -$B(OH)_2$; en el que el compuesto de fórmula (XVII - S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

en presencia de un catalizador de paladio elegido adecuadamente como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, y similares; en presencia de una base elegida adecuadamente tal como Na_2CO_3, K_3PO_4, y similares; en un disolvente orgánico elegido adecuadamente tal como DME y similares; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 85 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - S).

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XVI - S), en la que Q^2 es bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo; se hace reaccionar con un reactivo de magnesio elegido adecuadamente tal como Mg, isopropil MgCl, isopropil MgCl • LiCl, sec-butil MgCl • Li, di-(sec-butil) Mg, tri-(n-butil) MgLi, y similares; en un disolvente orgánico elegido adecuadamente tal como THF, 2-metil-THF, éter dibutílico, éter dietílico, y similares; para producir el correspondiente derivado de Grignard, un compuesto de fórmula (XVII - S), en la que Q^3 es la correspondiente especie de Grignard, más particularmente, el correspondiente MgBr, MgCl, MgI o el correspondiente aducto con LiCl (MgBr • LiCl, MgCl • LiCl, MgI • LiCl).

El compuesto de fórmula (XVII - S) se hace reaccionar entonces con el compuesto de fórmula (XV - S), también conocido como 2-bromotiofeno, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en el que el compuesto de fórmula (XVII - S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

en presencia de un catalizador de Ni o Pd elegido adecuadamente tal como $NiCl_2$(dppe), $NiCl_2$(dppp), $NiCl_2$(dppf), $Ni(OAc)_2$/dppe, $Pd(OAc)_2$/dppp, y similares; en un disolvente orgánico elegido adecuadamente tal como 2-metil-THF, THF, dibutil éter, éter dietílico, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 60 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - S), también conocido como 2-(4-fluorofenil)tiofeno. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVIII - S) no se aísla.

En una forma de realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (XVII - S) Q^3 es MgBr, MgCl, MgI, o el correspondiente aducto con LiCl (más particularmente MgBr • LiCl, MgCl • LiCl o MgI • LiCl), se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XV - S), también conocido como 2-bromotiofeno; en el que el compuesto de fórmula (XVII - S) está presente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,05 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en presencia de un catalizador de Pd o Ni elegido adecuadamente, por ejemplo $Pd(OAc)_2$, pivalato de paladio (II), tetraquis(trifenil-fosfina) paladio (0), bis(acetonitrilo) dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) un complejo con diclorometano, un aducto de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) - cloroformo, cloruro de paladio (II), $NiCl_2$(dppe), $NiCl_2$(dppp), $NiCl_2$(dppf), $Ni(OAc)_2$/dppe, $NiCl_2(PPh_3)_2$, Ni(1,10-fenantrolina)2, $NiCl_2$(1,10-fenantrolina), y $Ni(COD)_2$; en el que el $Pd(OAc)_2$ está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,0001 % en moles hasta aproximadamente el 10 % en moles (basados en la cantidad del compuesto de fórmula (XV - S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,001 % en moles hasta aproximadamente el 1 % en moles, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,01 % en moles hasta aproximadamente el 0,1 % en moles;

opcionalmente en presencia de un ligando elegido adecuadamente tal como trimetilfosfina, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, tri(o-tolil) fosfina, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (XPhos), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, butildi-1-adamantilfosfina, 2-(di-t-butilfosfino) bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino) bifenilo, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino) benceno (dppbenceno), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), bis(2-difenilfosfinofenil) éter (DPEphos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), dppb, dppe, dppf, dppp o t-Bu_3P • HBF_4, preferiblemente dppf, dppp, t-Bu_3P • HBF_4, Xantphos, triciclohexilfosfina o XPhos, más preferiblemente dppp o Xphos; en el que el ligando está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,0001 % en moles hasta aproximadamente el 10 % en moles (basados en la cantidad del compuesto de fórmula (XV - S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,001 % en moles hasta aproximadamente el 1 % en moles, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,01 % en moles hasta aproximadamente el 0,1 % en moles; en un disolvente elegido adecuadamente tal como THF, dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico, ciclopentil metil éter, terc-butil metil éter, dioxano, xileno y tolueno; a una temperatura baja, ambiental o elevada, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -20 % hasta aproximadamente el 150 %, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 80 %, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 60 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - S).

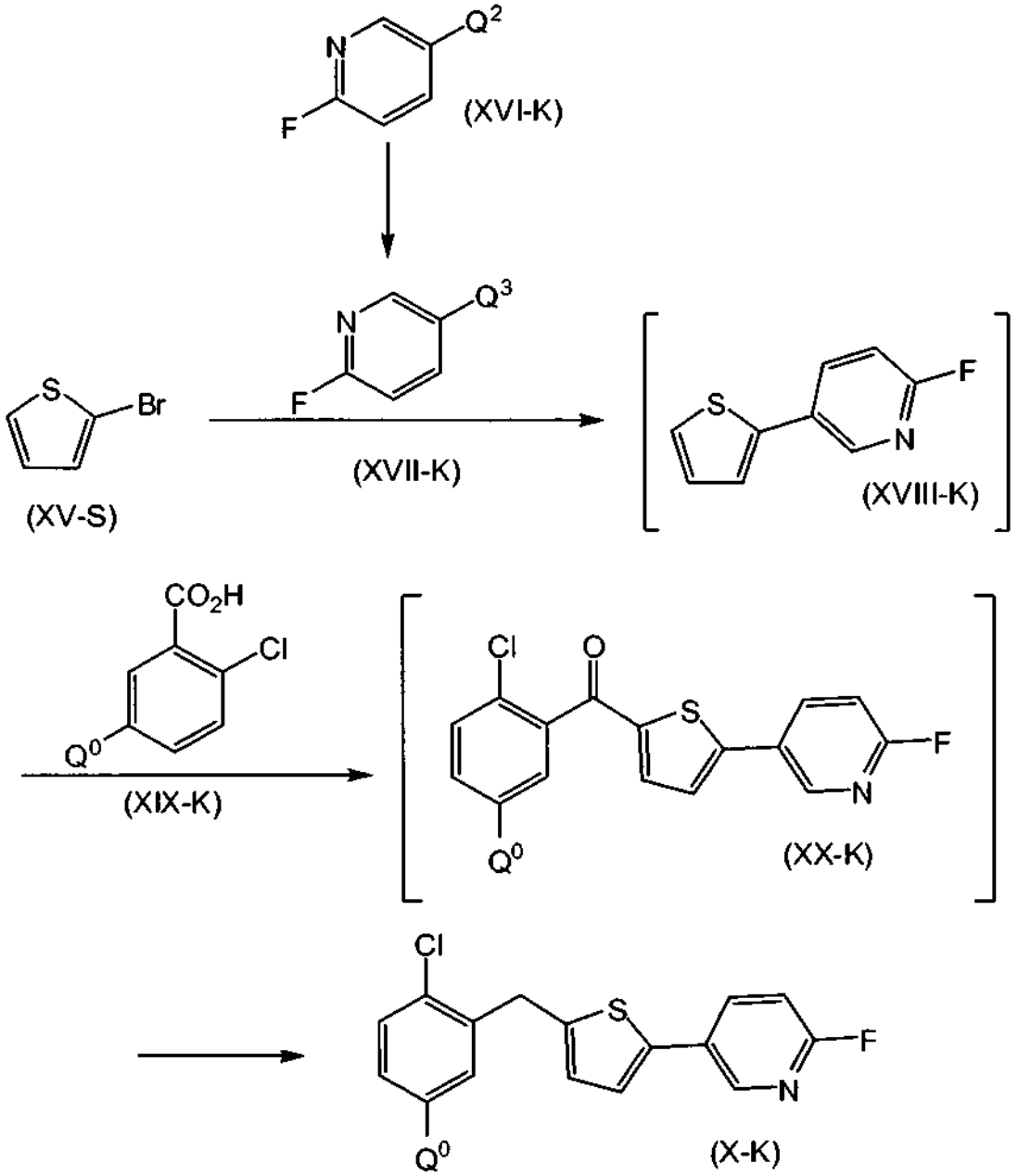
Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVII - S) se añade lentamente, por ejemplo, a una tasa en la que la TOF está por debajo de 12.000, preferiblemente por debajo de 2.000, a una mezcla del compuesto de fórmula (XV - S), el catalizador y el ligando en un disolvente elegido adecuadamente.

El compuesto de fórmula (XVIII - S) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIX - S), en la que Q^0 es bromo o yodo, preferiblemente yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en el que el compuesto de fórmula (XVIII - S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en un

disolvente elegido adecuadamente tal como diclorometano, cloroformo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XX - S). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XX - S) no se aísla.

El compuesto de fórmula (XX - S) se hace reaccionar con un agente reductor elegido adecuadamente tal como Et_3SiH, tetrametildisiloxano, $NaBH_4$, y similares; en presencia de un ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$, $BF_3 \cdot THF$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$, y similares; en un disolvente elegido adecuadamente tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, y similares, o una mezcla de los mismos; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X - S).

La presente divulgación proporciona procesos para la preparación del compuesto de fórmula (X - K) según se esquematiza con más detalle en el Esquema 5, a continuación.



Esquema 5

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (XV - S), también conocido como 2-bromotiofeno, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVII - K), en la que Q^3 es $-B(OH)_2$, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en condiciones de acoplamiento de Suzuki, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - K), también conocido como 2-(4-fluorofenil)tiofeno. Más particularmente, el compuesto de fórmula (XV - S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XVII - K), en la que Q^3 es $-B(OH)_2$; en la que el compuesto de fórmula (XVII - K) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5

hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

en presencia de un catalizador de paladio elegido adecuadamente como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ y similares; en presencia de una base elegida adecuadamente tal como Na_2CO_3, K_3PO_4 y similares; en un disolvente orgánico elegido adecuadamente tal como DME y similares; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 85 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - K).

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XVI - K), en la que Q^2 es bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo; se hace reaccionar con un reactivo de magnesio elegido adecuadamente tal como Mg, isopropil MgCl, isopropil MgCl • LiCl, sec-butil MgCl • Li, di-(sec-butil) Mg, tri-(n-butil) MgLi, y similares; en un disolvente orgánico elegido adecuadamente tal como THF, 2-metil-THF, dibutil éter, éter dietílico, y similares; para producir el correspondiente derivado de Grignard, un compuesto de fórmula (XVII - K), en la que Q^3 es la correspondiente especie de Grignard, más particularmente, el correspondiente MgBr, MgCl, MgI, o el correspondiente aducto con LiCl (MgBr • LiCl, MgCl • LiCl, MgI • LiCl).

El compuesto de fórmula (XVII - K) se hace reaccionar entonces con el compuesto de fórmula (XV - S), también conocido como 2-bromotiofeno, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (XVII - K) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

en presencia de un catalizador de Ni o Pd elegido adecuadamente tal como $NiCl_2$(dppe), $NiCl_2$(dppp), $NiCl_2$(dppf), $Ni(OAc)_2$/dppe, $Pd(OAc)_2$/dppp, y similares; en un disolvente orgánico elegido adecuadamente tal como 2-metil-THF, THF, dibutil éter, éter dietílico, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 60 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - K), también conocido como 2-fluoro-5-(tiofen-2-il)piridina. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVIII - K) no se aísla.

En una forma de realización, el compuesto de fórmula (XVII - K) Q^3 es MgBr, MgCl, MgI o el correspondiente aducto con LiCl (más particularmente MgBr • LiCl, MgCl • LiCl o MgI • LiCl), se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XV - K), también conocido como 2-bromotiofeno; en la que el compuesto de fórmula (XVII - K) está presente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,05 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

en presencia de un catalizador de Pd o Ni elegido adecuadamente, por ejemplo $Pd(OAc)_2$, pivalato de paladio (II), tetraquis(trifenil-fosfina) paladio (0), bis(acetonitrilo) dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejo con diclorometano, tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) - aducto con cloroformo, cloruro de paladio (II), $NiCl_2$(dppe), $NiCl_2$(dppp), $NiCl_2$(dppf), $Ni(OAc)_2$/dppe, $NiCl_2(PPh_3)_2$, $Ni(1,10\text{-fenantrolina})_2$, $NiCl_2$(1,10-fenantrolina), y $Ni(COD)_2$; en la que el $Pd(OAc)_2$ está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,0001 % en moles hasta aproximadamente el 10 % en moles (basada en la cantidad del compuesto de fórmula (XV - K)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,001 % en moles hasta aproximadamente el 1 % en moles, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,01 % en moles hasta aproximadamente el 0,1 % en moles;

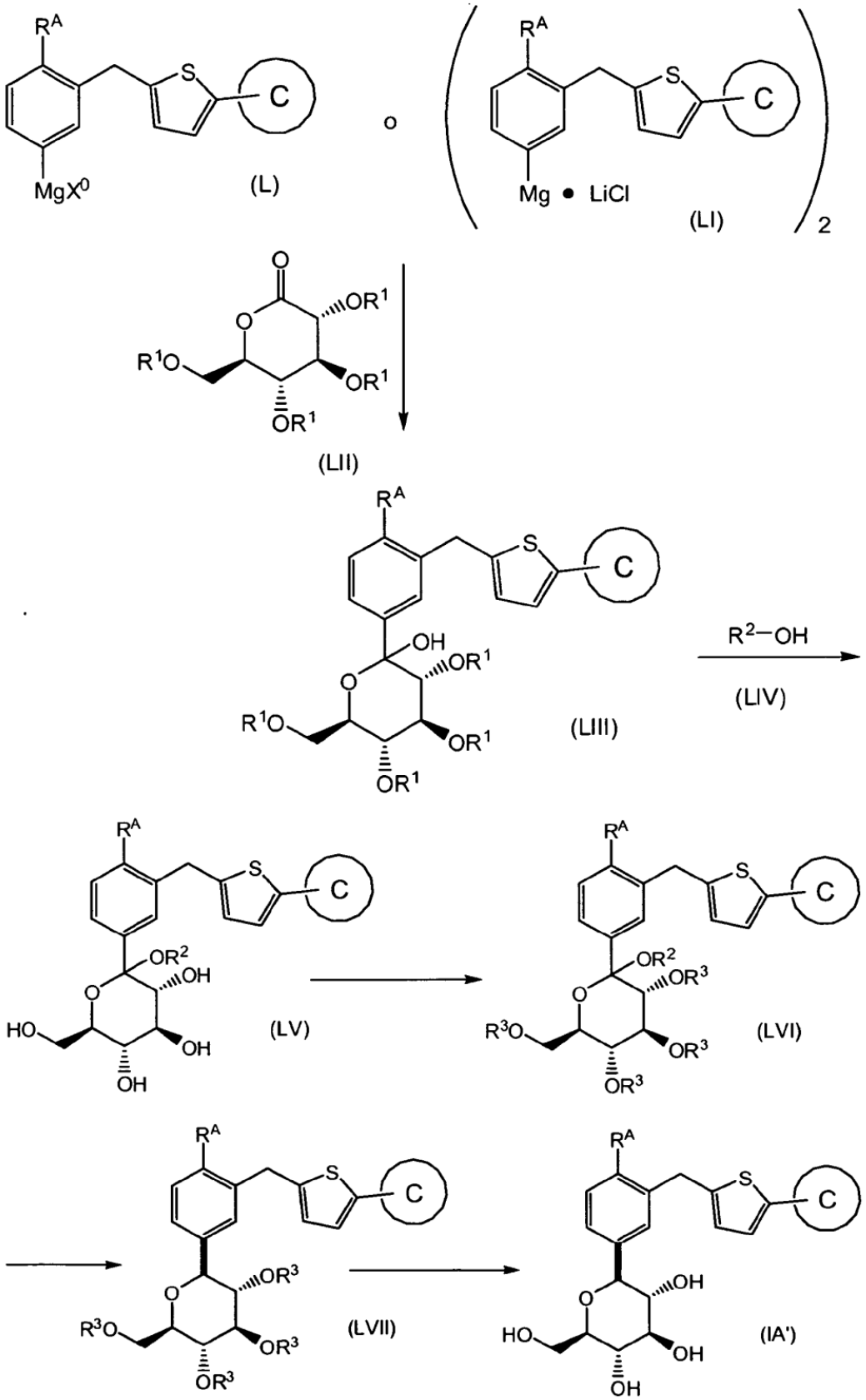
opcionalmente en presencia de un ligando elegido adecuadamente tal como trimetilfosfina, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, tri(o-tolil) fosfina, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (XPhos), 2-(diciclohexil-fosfino)-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, butildi-1-adamantilfosfina, 2-(di-t-butilfosfino) bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino) bifenilo, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino) benceno (dppbenceno), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), bis(2-difenilfosfi-nofenil) éter (DPEphos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), dppb, dppe, dppf, dppp o t-Bu_3P • HBF_4, preferiblemente dppf, dppp, t-Bu_3P • HBF_4, Xantphos, triciclohexilfosfina o XPhos, más preferiblemente dppp o Xphos; en la que el ligando está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,0001 % en moles hasta aproximadamente el 10 % en moles (basada en la cantidad del compuesto de fórmula (XV - S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,001 % en moles hasta aproximadamente el 1 % en moles, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente el 0,01 % en moles hasta aproximadamente el 0,1 % en moles; en un disolvente elegido adecuadamente tal como THF, dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico, ciclopentilmetil éter, terc-butilmetil éter, dioxano, xileno y tolueno; a una temperatura baja, ambiental o elevada, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -20 % hasta aproximadamente el 150 %, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 80 %, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 60 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - K).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVII - K) se añade lentamente, por ejemplo, a una tasa en la que la TOF está por debajo de 12.000, preferiblemente por debajo de 2.000, a una mezcla del compuesto de fórmula (XV - K), el catalizador y el ligando en un disolvente elegido adecuadamente.

El compuesto de fórmula (XVIII - K) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIX - K), en la que Q^0 es bromo o yodo, preferiblemente bromo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (XVIII - K) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en un disolvente elegido adecuadamente tal como diclorometano, cloroformo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XX - K). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XX - K) no se aísla.

El compuesto de fórmula (XX - K) se hace reaccionar con un agente reductor elegido adecuadamente tal como Et_3SiH, tetrametildisiloxano, $NaBH_4$ y similares; en presencia de un ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$, $BF_3 \cdot THF$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$, y similares; en un disolvente elegido adecuadamente tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y similares, o una mezcla de los mismos; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X - K).

La presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (IA'), según se esquematiza en el Esquema 6, a continuación.


R^A
S
C
MgX^0
(L)
o
Mg • LiCl
(LI)
2
O
OR^1
R^1O
(LII)
OH
R^2—OH
(LIV)
(LIII)
OR^2
HO
(LV)
R^3O
OR^3
(LVI)
(LVII)
(IA')

Esquema 6

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (L), en la que X^0 se elige del grupo que consiste en Cl, Br, I y Cl • LiCl, preferiblemente Cl • LiCl, un compuesto conocido un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, o un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LI), un compuesto conocido un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LII), en la que cada R^1 es trialquilsililo inferior, tal como trimetilsililo, trietilsililo, y similares, preferiblemente, cada R^1 es el mismo y es trimetilsililo; en un disolvente elegido adecuadamente (que no afecte a la reacción) tal como un éter (tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y similares), un hidrocarburo (tal como n-pentano, n-hexano, c-hexano, n-heptano, n-octano y similares), un hidrocarburo aromático (tal como benceno, tolueno y similares) o una mezcla de estos disolventes; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LIII). El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que la reacción puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura inferior a la temperatura ambiente; aunque no se necesita llevar a cabo la reacción a una temperatura extremadamente baja. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -40 % hasta aproximadamente el 20 %, preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente el -20 % hasta aproximadamente el 10 %.

El compuesto de fórmula (LIII) se hace reaccionar con un alcohol adecuadamente sustituido de fórmula (LIV), tal como a alcohol alquílico inferior que no altere la reacción, tal como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol y similares, en la que R^2 es el correspondiente alquilo inferior, preferiblemente R^2 es metilo, etilo o isopropilo; en presencia de un ácido elegido adecuadamente tal como un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico tal como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético y similares; puro o en un disolvente elegido adecuadamente (que no afecte a la reacción) tal como un hidrocarburo (tal como n-pentano, n-hexano, c-hexano, n-heptano y similares), un hidrocarburo aromático (tal como benceno, tolueno y similares), un éter (tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares), un hidrocarburo halogenado (tal como diclorometano, tetracloruro de carbono y similares), un éster (tal como acetato de etilo, acetato de metilo y similares), una cetona (tal como acetona, 2-butanona y similares), acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LV).

El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que la reacción puede realizarse a una temperatura baja, ambiental o elevada. Preferiblemente, la reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -20 % hasta aproximadamente el 40 %, más preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente el -20 % hasta aproximadamente el 10 %.

En una forma de realización de la presente invención, el alcohol de fórmula (LIV) es metanol o etanol, y el ácido es un ácido orgánico tal como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluoroacético. En otra forma de realización de la presente invención, el alcohol de fórmula (LIV) se usa como disolvente, haciendo así que la reacción sea pura.

El compuesto de fórmula (LV) se protege según procedimientos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LVI), en la que cada R^3 es un grupo protector de oxígeno elegido adecuadamente, preferiblemente cada R^3 es el mismo y es acetilo. La protección puede realizarse mediante procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y col., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. La reacción de protección puede realizarse a una temperatura baja, ambiental o elevada. Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -10 % hasta aproximadamente el 100 %, más preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 35 %.

Preferiblemente, el grupo protector de oxígeno se elige de entre aquellos usados convencionalmente como grupos protectores de oxígeno. Algunos ejemplos adecuados de grupos protectores de oxígeno incluyen alcanoílo (tal como acetilo y similares), arilalquilo (tal como bencilo, tolilo, anisilo y similares), alquilsililo (tal como trimetilsililo, t-butildimetilsililo, trietilsililo y similares). Además, el grupo protector de oxígeno puede formar un acetal o un sililacetal junto con grupo(s) hidroxilo adyacente(s). Algunos ejemplos de dichos grupos protectores incluyen alquilideno tal como isopropilideno, s-butilideno, bencilideno o dialquilsilileno tal como di-terc-butilsilileno.

El compuesto de fórmula (LVI) se reduce, según procedimientos conocidos, puro o en un disolvente elegido adecuadamente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LVII). El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que la reacción puede realizarse a una temperatura baja, ambiental o elevada. Preferiblemente, la reducción se realiza a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -40 % hasta aproximadamente el 40 %, más preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 25 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LVII).

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (LVI) puede reducirse haciéndolo reaccionar con un reactivo de silano elegido adecuadamente, tal como un trialquilsilano inferior (tal como trietilsilano, triisopropilsilano y similares) o un polialquilsilano (tal como poli(metilhidrosiloxano) y similares); en presencia de un ácido elegido adecuadamente, tal como un ácido de Lewis elegido adecuadamente (tal como un complejo de trifluoruro de boro en éter dietílico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares) o ácidos orgánicos elegidos adecuadamente (tales como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, ácido metansulfónico y similares); en un disolvente elegido adecuadamente tal como acetonitrilo, diclorometano, una mezcla de acetonitrilo y diclorometano, y similares.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (LVI) puede reducirse haciéndolo reaccionar con un reactivo de borano elegido adecuadamente tal como un complejo de borano elegido adecuadamente (tal como borano-tetrahidrofurano, piridina-borano, dimetilsulfuro de borano, t-butilamina-borano, borano-morfolino y similares), o un borhidruro elegido adecuadamente (tal como borhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico y similares); en presencia de un ácido elegido adecuadamente, tal como un ácido de Lewis elegido adecuadamente (tal como un complejo de trifluoruro de boro en éter dietílico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares), o ácidos orgánicos elegidos adecuadamente (tales como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, ácido metansulfónico y similares); puro o en un disolvente adecuado tal como un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (LVI) puede reducirse en condiciones de reducción catalíticas, usando un catalizador de paladio elegido adecuadamente tal como paladio-carbono, hidróxido de paladio y similares; en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de un agente reductor elegido adecuadamente (tal como formiato amónico, ácido fórmico y similares); en un disolvente elegido adecuadamente tal como un ácido carboxílico (tal como ácido acético y similares), un alcohol (tal como metanol y etanol y similares), o un éster (tal como acetato de etilo y similares).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (LVI) se reduce haciéndolo reaccionar con un reactivo de silano elegido adecuadamente, más preferiblemente trietilsilano; en presencia de un ácido elegido adecuadamente, más preferiblemente un ácido de Lewis, más preferiblemente, eterato de trifluoruro de boro; en un disolvente elegido adecuadamente, más preferiblemente en acetonitrilo.

El compuesto de fórmula (LVI) se desprotege según procedimientos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IA'). Más particularmente, el compuesto de fórmula (LVI) se hace reaccionar para eliminar los grupos protectores de oxígeno mediante reducción, hidrolisis, tratamiento con ácido o tratamiento con fluoruro. El experto en la técnica reconocerá que la reacción de desprotección puede realizarse a una temperatura baja, ambiental o elevada. Preferiblemente, la reacción de desprotección se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente el -20 % a aproximadamente el 150 %, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %.

En un ejemplo, el compuesto de fórmula (LVI) se desprotege haciéndolo reaccionar con una base elegida adecuadamente; tal como un hidróxido de un metal alcalino (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares), o un alcóxido de un metal alcalino (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, y similares); en un disolvente elegido adecuadamente tal como un éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares), un alcohol (tal como metanol, etanol y similares), agua o una mezcla de estos disolventes.

En otro ejemplo, el compuesto de fórmula (LVI) se desprotege haciéndolo reaccionar con un ácido elegido adecuadamente tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético y similares; en un disolvente elegido adecuadamente tal como un alcohol, tal como metanol, etanol, y similares.

En otro ejemplo, el compuesto de fórmula (LVI) se desprotege haciéndolo reaccionar con un reactivo de fluoruro elegido adecuadamente tal como fluoruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio y similares; en un disolvente elegido adecuadamente tal como ácido acético, un alcohol tal como metanol o etanol, acetonitrilo, o un éter tal como tetrahidrofurano.

En una forma de realización de la presente invención, los grupos protectores R^3 del compuesto de fórmula (LVI) son cada uno bencilo. Cuando en el compuesto de fórmula (LVI) los grupos protectores son cada uno bencilo, el compuesto de fórmula (LVI) se desprotege mediante (a) una reducción catalítica usando un catalizador metálico elegido adecuadamente (tal como paladio-carbono, hidróxido de paladio, óxido de platino, rodio-carbono y similares) en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente elegido adecuadamente (tal como ácido acético, metanol, etanol, acetato de etilo y similares); (b) haciéndolo reaccionar con un agente desalquilante elegido adecuadamente tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de boro • complejo de dimetilsulfóxido, o yodotrimetilsilano en un disolvente elegido adecuadamente (tal como acetonitrilo, diclorometano y similares); o (3) haciéndolo reaccionar con un alquiltiol inferior elegido adecuadamente tal como etanotiol en presencia de un ácido de Lewis elegido adecuadamente (tal como un complejo de trifluoruro de boro en éter dietílico y similares) en un disolvente elegido adecuadamente (tal como diclorometano y similares).

En una forma de realización, R^1 es trimetilsililo, R^2 es metilo, etilo o isopropilo, y R^3 es acetilo.

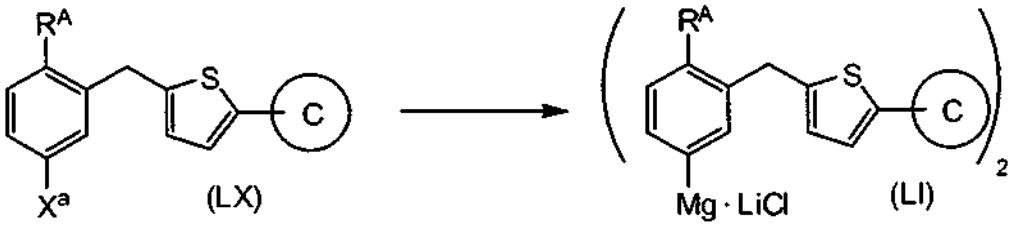
Los compuestos de fórmula (L) son compuestos conocidos o compuestos preparados según procedimientos conocidos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (L) pueden prepararse según se esquematiza en el Esquema 7, a continuación.

Esquema 7

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LX), en la que X^a es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, con un haluro de alquilmagnesio elegido adecuadamente, tal como un cloruro de alquilmagnesio tal como cloruro de metilmagnesio, cloruro de i-propilmagnesio, cloruro de s-butilmagnesio y similares; un bromuro de alquilmagnesio tal como bromuro de metilmagnesio, bromuro de i-propilmagnesio, bromuro de s-butilmagnesio y similares ; o un yoduro de alquilmagnesio tal como cloruro de metilmagnesio, cloruro de i-propilmagnesio, cloruro de s-butilmagnesio y similares; o con un reactivo de cloruro de alquilmagnesio elegido adecuadamente / cloruro de litio tal como cloruro de i-propilmagnesio / cloruro de litio, cloruro de s-butilmagnesio / cloruro de litio y similares; en la que el cloruro de i-propil magnesio / cloruro de litio se usa para la preparación de los compuestos de fórmula (L) en la que X^0 es Cl • LiCl; en la que el cloruro de i-propil-magnesio / cloruro de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,95 hasta aproximadamente 1,6 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,05 hasta aproximadamente 1,10 equivalentes molares; en un disolvente elegido adecuadamente (que no altere la reacción) tal como un éter elegido adecuadamente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (L).

El experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (LX) puede hacerse reaccionar para producir el correspondiente compuesto de fórmula (L) a una temperatura baja, ambiental o elevada. Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el -20 % hasta aproximadamente el 40 %, preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente el -10 % hasta aproximadamente el 10 %.

Los compuestos de fórmula (LI) son compuestos conocidos o compuestos preparados mediante procedimientos conocidos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (LI) pueden prepararse según se esquematiza en el Esquema 8, a continuación.

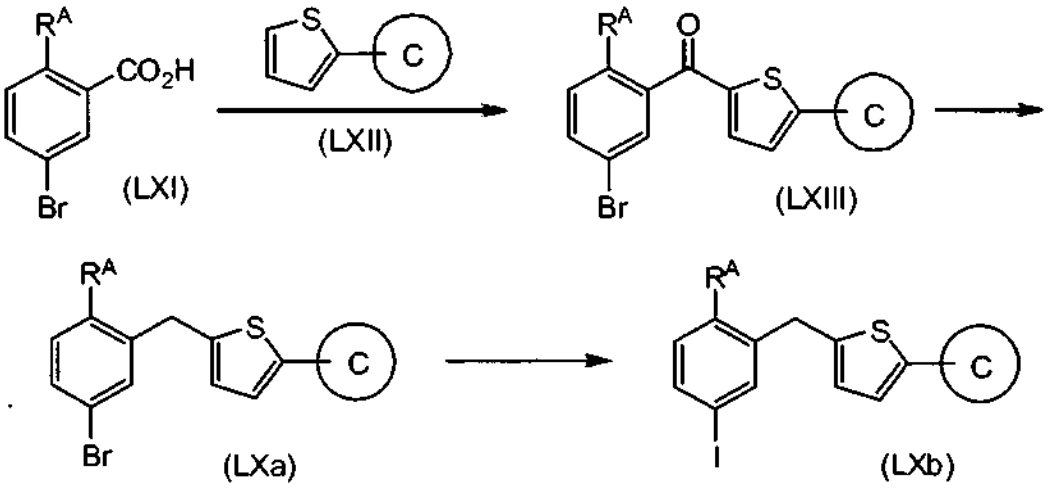


Esquema 8

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LX), en la que X^a es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, con un dialquilmagnesio / cloruro de litio elegido adecuadamente tal como cloruro de di(i-propil) magnesio / cloruro de litio, cloruro de di(s-butil) magnesio / cloruro de litio, y similares; en un disolvente elegido adecuadamente;

El experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (L) y los compuestos de fórmula (LI), preparados como se ha descrito anteriormente, pueden usarse sin purificación adicional.

Los compuestos de fórmula (LX) son compuestos conocidos o compuestos preparados según procedimientos conocidos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (LX) pueden prepararse según se esquematiza en el Esquema 9, a continuación.



Esquema 9

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LXI), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en condiciones acilantes, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LXIII).

En una forma de realización, el compuesto de fórmula (LXI) se hace reaccionar con un reactivo halogenante elegido adecuadamente tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares; opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de un activador elegido adecuadamente (tal como dimetilformamida y similares); puro o en un disolvente elegido adecuadamente tal como un hidrocarburo halogenado elegido adecuadamente tal como diclorometano, clorobenceno, tetracloruro de carbono y similares; a una temperatura baja, ambiental o elevada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 50 %; seguido de reacción con el compuesto de fórmula (LXIII).

En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (LXI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (LXII) adecuadamente sustituido; en presencia de un ácido de Lewis elegido adecuadamente tal como $AlCl_3$, $TiCl_4$, $FeCl_3$ y similares, según procedimientos de acilación de Friedel-Crafts conocidos; en un disolvente elegido adecuadamente; tal como un hidrocarburo (tal como n-pentano, n-hexano, c-hexano, n-heptano y similares), un éter (tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares), un hidrocarburo halogenado (tal como diclorometano, tetracloruro de carbono y similares), un éster (tal como acetato de etilo, acetato de metilo y similares) o una mezcla de estos disolventes; a una temperatura baja, ambiental o elevada, preferiblemente a una temperatura desde aproximadamente 0 % hasta aproximadamente 50 %.

El compuesto de fórmula (LXIII) de reduce haciéndolo reaccionar con un agente reductor elegido adecuadamente; según procedimientos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LXa).

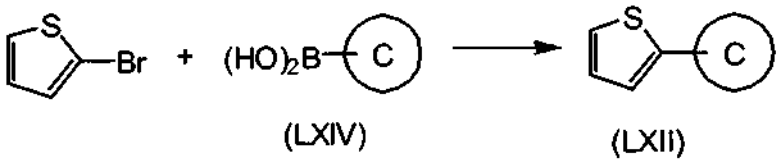
El compuesto de fórmula (LXIII) puede reducirse haciéndolo reaccionar con un reactivo de silano elegido adecuadamente tal como un trialquilsilano inferior (tal como trietilsilano, triisopropilsilano y similares) o un polialquilsilano (tal como poli(metilhidrosiloxano) y similares); en presencia de un ácido elegido adecuadamente, tal como un ácido de Lewis elegido adecuadamente (tal como un complejo de trifluoruro de boro en éter dietílico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares), o ácidos orgánicos elegidos adecuadamente (tales como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, ácido metansulfónico y similares); en un disolvente elegido adecuadamente tal como acetonitrilo, diclorometano, una mezcla de acetonitrilo y diclorometano, y similares.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXIII) puede reducirse haciéndolo reaccionar con un reactivo de borano elegido adecuadamente tal como un complejo de borano elegido adecuadamente (tal como borano-tetrahidrofurano, piridina-borano, dimetilsulfuro de borano y t-butilamina-borano, borano-morfolina y similares), o un borhidruro elegido adecuadamente (tal como borhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico y similares); en presencia de un ácido elegido adecuadamente, tal como un ácido de Lewis elegido adecuadamente (tal como un complejo de trifluoruro de boro en éter dietílico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares), o ácidos orgánicos elegidos adecuadamente (tales como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, ácido metansulfónico y similares); puro o en un disolvente adecuado tal como un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXIII) puede reducirse en condiciones de reducción catalíticas, usando un catalizador de paladio elegido adecuadamente tal como paladio-carbono, hidróxido de paladio y similares; en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de un agente reductor elegido adecuadamente (tal como formiato amónico, ácido fórmico y similares); en un disolvente elegido adecuadamente tal como un ácido carboxílico (tal como ácido acético y similares), un alcohol (tal como metanol y etanol, y similares), o un éster (tal como acetato de etilo y similares).

El compuesto de fórmula (LXa) puede hacerse reaccionar adicionalmente opcionalmente con un reactivo yodante elegido adecuadamente, tal como un yoduro de un metal alcalino tal como yoduro sódico, yoduro potásico y similares; en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I), en un disolvente elegido adecuadamente tal como un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, clorobenceno, tetracloruro de carbono y similares; a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 150 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LXb). (Véase, por ejemplo, Klapars, A., y col., "Copper-Catalyzed Halogen Exchange en Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction", J. Am. Chem. Soc., (2002), 124 (50), págs. 14844 - 14845).

Los compuestos de fórmula (LXII) son compuestos conocidos o compuestos preparados según procedimientos conocidos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (LXII) pueden prepararse según se esquematiza en el Esquema 10, a continuación.



Esquema 10

Por consiguiente, se hace reaccionar 2-bromotiofeno, un compuesto conocido, con un compuesto de fórmula (LXIV) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio elegido adecuadamente tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), acetato de paladio (II), bis(acetonitrilo) dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano, un aducto de tris(dibencilideno-acetona) dipaladio (0) - cloroformo, cloruro de paladio (II) y similares; en presencia de una base elegida adecuadamente tal como un carbonato de un metal alcalino (tal como carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y similares), un fosfato de un metal alcalino (tal como fosfato potásico tribásico, fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico y similares), una base orgánica (tal como *N,N*-diisopropiletilamina y similares) o un fluoruro de un metal alcalino (tal como fluoruro de cesio, fluoruro potásico y similares); opcionalmente en presencia de un ligando elegido adecuadamente tal como triciclohexilfosfina, tri(o-tolil) fosfina y similares; opcionalmente en presencia de un aditivo elegido adecuadamente tal como yoduro de cobre (I) y similares; en un disolvente elegido adecuadamente tal como un hidrocarburo aromático (tal como benceno, tolueno y similares), un éter (tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), una amida (tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, N-metilpirrolidona y similares), un alcohol (tal como metanol, alcohol etílico, 2-propanol y similares), agua, o una mezcla de estos disolventes; a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 150 %, preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente el 150 %; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (LXII).

El experto en la técnica reconocerá que hay disponibles compuestos de partida y / o reactivos adicionales en el mercado, o pueden prepararse fácilmente según procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

La presente divulgación comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preparado según cualquiera de los procesos descritos en este documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la divulgación descrita en este documento como principios activos pueden prepararse mediante la mezcla íntima del compuesto o compuestos con un portador farmacéutico según técnicas de mezcla farmacéuticas convencionales. El portador puede tener una gran diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y disoluciones, algunos vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, algunos vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones sólidas orales también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares, o tener una cubierta entérica de forma que se module el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá habitualmente en agua estéril y otros ingredientes que pueden añadirse para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o disoluciones inyectables usando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta divulgación, se mezclan íntimamente uno o más compuestos como principio activo con un portador farmacéutico según técnicas de mezcla farmacéuticas convencionales, portador que puede tener una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico habitual. Por lo

tanto, para preparaciones líquidas orales, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, algunos vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, capsuletas, cápsulas de gelatina blanda y comprimidos, algunos vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden están recubiertos con azúcar o con cubiertas entéricas mediante técnicas convencionales. Para parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, y pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, con fines tales como coadyuvar a la solubilidad o a la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes suspensores y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharilla y similares, una cantidad de principio activo necesaria para proporcionar una dosis eficaz según se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de este documento pueden contener, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharilla y similares, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1.000 mg o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos, y pueden administrarse a una dosis de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de los requerimientos de los pacientes, de la gravedad de la dolencia que se va a tratar y del compuesto que se emplee. Puede emplearse el uso de una administración diaria o de una dosificación postperiódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para su administración por vía oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para su administración mediante inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración semanal o mensual; por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, para proporcionar una preparación depot para su inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de compresión convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyente farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo está dispersado uniformemente por toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación eficaces iguales tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen entre 0,1 y aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o las píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interior y de dosificación exterior, estando el último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirva para resistir la disgregación en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o cubiertas entéricas puede usarse una variedad de materiales, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones descritas en este documento pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Algunos agentes dispersantes o suspensores adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los procedimientos de tratamiento descritos en este documento también pueden llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos según se definen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos; preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo entre los mismos, del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración elegido. Los portadores incluyen excipientes necesarios y farmacéuticamente e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, ligantes, agentes suspensores, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, pigmentos y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, capsuletas, cápsulas (incluyendo cada una, formulaciones de liberación inmediata, de liberación retardada y de

liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Algunas formas útiles para su administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en esa técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será por supuesto continua más que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla ligantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Algunos ligantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Algunos disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma xántica y similares.

Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente edulcorados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo tragacanto, goma arábiga, metil celulosa y similares. Para la administración parenteral se desean suspensiones y disoluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea una administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente divulgación se mezcla íntimamente un compuesto preparado según cualquiera de los procesos descritos en este documento, como principio activo, con un portador farmacéutico, según técnicas de mezcla farmacéuticas convencionales, portador que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society de Gran Bretaña.

Los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y ampliada, Volúmenes 1 - 3, editado por Lieberman y col.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1 - 2, editado por Avis y col.; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1 - 2, editado por Lieberman y col.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de esta divulgación pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica, siempre que se requiera el tratamiento de las alteraciones según se describe en este documento.

Las dosis óptimas que se van a administrar pueden determinarlas fácilmente los expertos en la técnica, y variarán según el compuesto en particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance del estado patológico. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de la administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

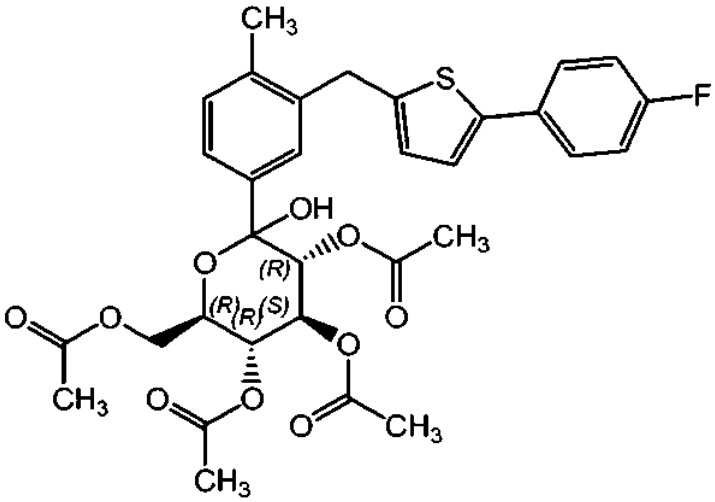
El experto en la técnica reconocerá que los ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* que usen modelos celulares y / o animales aceptados, son generalmente predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir una alteración dada. El experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos en seres humanos, incluyendo los primeros ensayos en seres humanos, el intervalo de dosificación y los ensayos de eficacia, en pacientes sanos y / o en aquellos que padecen una alteración dada, pueden completarse según procedimientos bien conocidos en las artes clínicas y médicas.

Los siguientes Ejemplos se establecen para ayudar a la comprensión de la invención, y no pretenden ni deberían interpretarse como limitantes en modo alguno de la invención, establecida en las reivindicaciones que siguen a continuación.

En los Ejemplos que siguen se enumeran algunos productos de síntesis que se han aislado en forma de un residuo. El experto habitual en la técnica entenderá que el término "**residuo**" no se limita al estado físico en que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares. Salvo que se indique de otro modo, la identidad y / o la pureza de los productos preparados en los Ejemplos 1 hasta 6 se determinó mediante HPLC.

Los Ejemplos 1 - 7, 9, 11 - 14 y 17 son ejemplos ilustrativos.

Ejemplo 1: metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metilfenil}-6-hidroxi-tetrahidropiran-2(R)-il acético



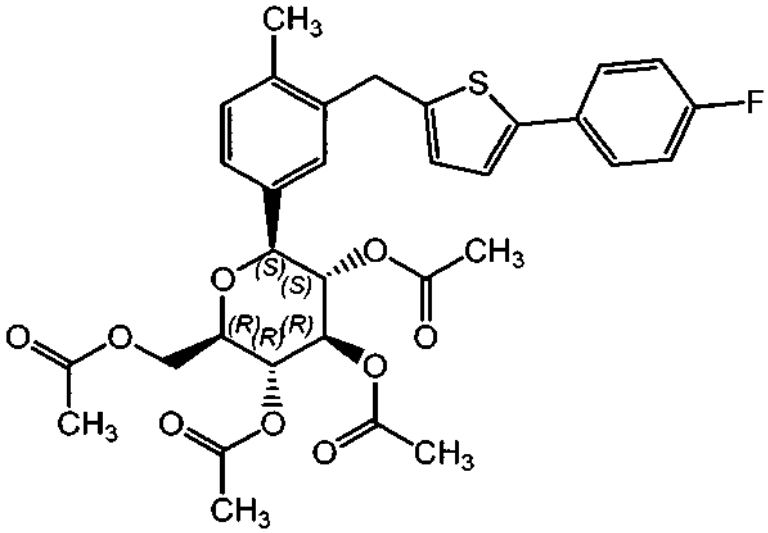
ETAPA A: Preparación del reactivo de Grignard

Se agitó 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)-tiofeno (122,48 g, 0,3 mol) en tolueno (0,75 l/mol) a temperatura ambiente, después se enfrió hasta -10 ºC. A la mezcla resultante se añadió entonces, mediante un embudo de adición, en argón, durante aproximadamente 45 minutos a entre -5 ºC y -7 ºC, sec-butil MgCl • LiCl (aprox. al 15 % en THF; 269,70 g, 0,36 mol) y la disolución verde oscuro resultante se agitó durante 1 hora a entre -5 ºC y 0 ºC.

ETAPA B:

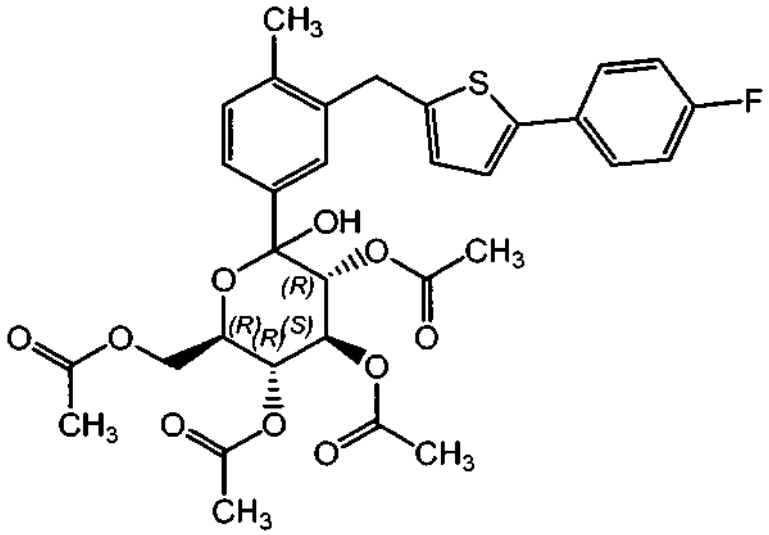
Se diluyó el metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-oxo-tetrahidropiran-2(R)-il acético (aprox. al 50 % en tolueno, 0,39 mol) en THF (0,25 l/mol) y la mezcla resultante se enfrió hasta -35 ºC. A la mezcla se añadió entonces, mediante una jeringa / un embudo de adición, en argón, durante aproximadamente 1 hora a menos de aproximadamente – 35 ºC , la disolución preparada en la ETAPA A anterior. Después de 15 minutos de agitación a – 35 ºC , se añadió una mezcla de ácido acético (23 ml) y agua (225 ml) durante aproximadamente 5 minutos. Entonces la mezcla resultante se dejó calentar hasta 25 ºC . Las capas de la mezcla bifásica resultante se separaron, y la capa orgánica superior se lavó dos veces con agua (100 ml). La capa orgánica se concentró entonces mediante destilación del disolvente para producir un residuo. Al residuo se le añadió entonces acetonitrilo (420 ml) y la mezcla resultante se lavó con metilciclohexano (300 ml). La mezcla resultante tenía dos capas orgánicas que se separaron rápidamente. La disolución de acetonitrilo, que contenía el compuesto del título, se usó entonces en la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento adicional del compuesto del título.

Ejemplo 2: metiléster del ácido 3(R), 4(R), 5(S)-triacetoxi-6(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metilfenil}-tetrahidropiran-2(R)-il acético



Se añadió trietilsilano (87,2 g, 0,75 mol) a una disolución de acetonitrilo que contenía metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metilfenil}-6-hidroxi-tetrahidropiran-2(R)-il acético (preparado según el Ejemplo 1 anterior, 0,30 mol) y la disolución marrón resultante se enfrió hasta 2 ºC. Entonces se añadió eterato de trifluoruro de boro (46,84 g, 0,33 mol) durante aproximadamente 30 minutos, mediante una jeringa, y la mezcla resultante se agitó en un baño de agua helada durante 1 hora. A la mezcla resultante se añadió entonces Na_2CO_3 acuoso al 10 % p/p (330 ml), mediante un embudo de adición durante aproximadamente 20 minutos. La mezcla resultante se calentó entonces hasta que se observó una disolución completa, aproximadamente a 45 ºC . Las capas de la mezcla resultante con tres capas se separaron, la capa orgánica intermedia se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, con agitación durante 16 horas, tiempo durante el cual se observó cristalización. La mezcla resultante se enfrió entonces en un baño de hielo hasta 2 ºC y se agitó durante 4 horas adicionales. El precipitado se filtró, se lavó una vez con metanol (75 ml) y después una segunda vez con metanol (30 ml). El precipitado blanquecino resultante se secó a 50 ºC , a vacío, para producir el compuesto del título.

Ejemplo 3: metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-6-hiroxi-tetrahidropiran-2(R)-il acético



ETAPA A: Preparación del de activo de Grignard

Se suspendió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)-tiofeno (204,14 g, 0,5 mol) en tolueno (0,3 l/mol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se enfrió hasta 2 ºC. Se añadió sec-butil MgCl • LiCl (aprox. al 15 % en THF; 1,2 mol/mol de LR puro) mediante un embudo de adición durante 1 hora a entre 2 – 5 ºC. La disolución marrón oscuro resultante se agitó entonces a 2 ºC durante 2 horas.

ETAPA B:

Se diluyó metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-oxo-tetrahidropiran-2(R)-il acético (aprox. al 50 % en tolueno, 0,65 mol) con THF (0,2 l/mol) y la mezcla resultante se enfrió hasta -40 %. A la mezcla se añadió entonces mediante una jeringa durante 1/2 hora a entre -35° y -40 ºC, la mezcla preparada en la ETAPA A anterior. La mezcla resultante se enfrió entonces hasta -40 ºC y se agitó durante 30 minutos. Entonces se añadió una mezcla de HCl (59,8 ml) en agua (100 ml), a -40 ºC durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó durante 15 minutos hasta 20 ºC y después se diluyó adicionalmente con agua (150 ml). La mezcla bifásica resultante se separó y se añadió tolueno (100 ml) a la capa orgánica. Entonces la capa orgánica se lavó con agua (250 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se concentró en un rotavapor, a una presión mínima de 50 mbar, 70 ºC para producir el compuesto del título en forma de un residuo (que se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional).

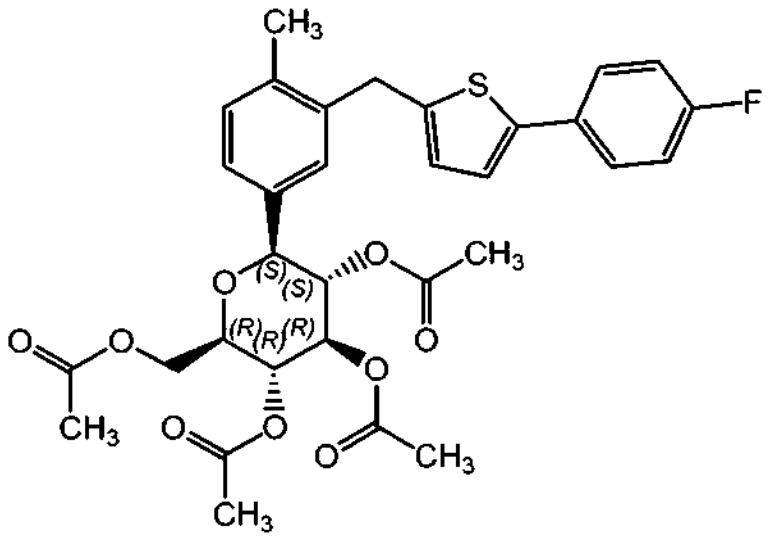
Se disolvió una muestra del compuesto preparado en cloroformo deuterado y se registraron los espectros de RMN-^{1}H y ^{13}C. Se usó un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE-400 MHz equipado con una sonda de alta resolución en gradiente Z Bruker de 5 mm BBO 400 MHz y que ejecutaba el programa informático TOPSPIN 2.0 para recoger los espectros de protón unidimensional y de carbono.

RMN-^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,82 (s, 3 H) 1,96 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 (s a, 1 H) 4,11 (d, *J* = 3,02 Hz, 2 H) 4,19 (dd, *J* = 12,34, 2,52 Hz, 1 H) 4,31 (dd, *J* = 12,34, 4,28 Hz, 1 H) 4,38 - 4,43 (m, 1 H) 5,08 (d, *J* = 9,82 Hz, 1 H) 5,27 (t, *J* = 9,82 Hz, 1 H) 5,59 (t, *J* = 9,82 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H) 6,98 -7,05 (m, 3 H) 7,18 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J* = 7,81, 2,01 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H)

RMN-^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 19,23 (s, 1 C) 20,35 (s, 1 C) 20,59 (s, 1 C) 20,61 (s, 1 C) 20,73 (s, 1 C) 34,11 (s, 1 C) 62,24 (s, 1 C) 68,64 (s, 1 C) 68,80 (s, 1 C) 71,60 (s, 1 C) 73,59 (s, 1 C) 97,11 (s, 1 C) 115,70 (d, *J* =

22,01 Hz, 2 C) 122,65 (s, 1 C) 124,12 (s, 1 C) 125,90 (s, 1 C) 126,73 (s, 1 C) 127,06 (d, *J* = 8,07 Hz, 2 C) 130,66 (s, 1 C) 130,72 (s, 1 C) 137,68 (s, 1 C) 137,80 (s, 1 C) 138,08 (s, 1 C) 141,62 (s, 1 C) 142,95 (s, 1 C) 162,08 (d, *J* = 246,49 Hz, 1 C) 168,96 (s, 1 C) 169,61 (s, 1 C) 170,16 (s, 1 C) 170,82 (s, 1 C)

Ejemplo 4: metiléster del ácido 3(R), 4(R), 5(S)-triacetoxi-6(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metilfenil}-tetrahidropiran-2(R)-il acético



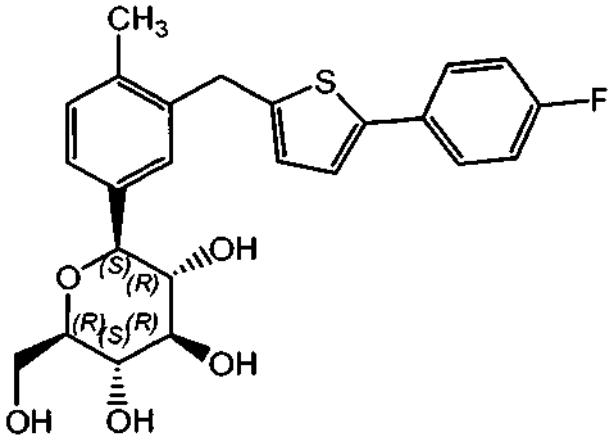
Se añadió trietilsilano (132,27 g, 1,14 mol) a una disolución de acetonitrilo que contenía metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metilfenil}-6-hidroxi-tetrahidropiran-2(R)-il acético (preparado según el Ejemplo 3 anterior, 0,455 mol) y la disolución resultante se agitó a 22 ºC. Se añadió un complejo de trifluoruro de boro-THF (76,39 g, 0,55 mol) mediante un embudo de adición durante aproximadamente 3 minutos para producir una mezcla homogénea marrón oscuro. Después, la mezcla se calentó hasta 40 ºC, se agitó vigorosamente a 40 ºC durante 2,5 horas, después se enfrió hasta 20 ºC. A la mezcla resultante se añadió metanol (910 ml) durante 15 minutos y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 0,5 horas. A la mezcla resultante se añadió hidróxido amónico acuoso (31,8 ml) (a ≤ 20 ºC, hasta un pH de 7,2) y después se agitó durante 16 horas a 20 ºC. El precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol (3 X 114 ml), y se secó a vacío a 60 ºC, para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

Se disolvió una muestra del compuesto preparado en DMSO deuterado y se registraron los espectros de RMN-^{1}H y ^{13}C. Se usó un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE-400 MHz equipado con una sonda de alta resolución en gradiente Z-GRD Bruker de 5 mm BBO CPDUL ^{1}H/^{2}H-^{13}C y que ejecutaba el programa informático XWIN-RMN 3.5.6 para recoger los espectros de protón unidimensional y de carbono.

RMN-^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,72 (s, 3 H) 1,93 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,02 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 4,04 - 4,09 (m, 2 H) 4,10 - 4,16 (m, 3 H) 4,65 (d, *J* = 9,82 Hz, 1 H) 4,98 (t, *J* = 9,63 Hz, 1 H) 5,06 (t, *J* = 9,63 Hz, 1 H) 5,36 (t, *J* = 9,63 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 3,40 Hz, 1 H) 7,17 (s, 3 H) 7,20 (t, *J* = 8,69 Hz, 2 H) 7,29 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J* = 8,50, 5,48 Hz, 2 H)

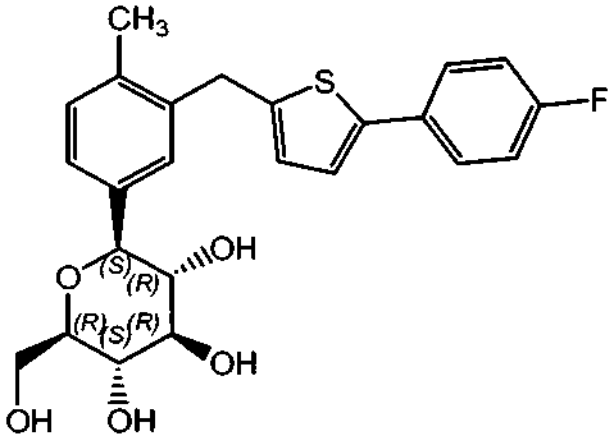
RMN-^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18,81 (s, 1 C) 20,12 (s, 1 C) 20,30 (s, 1 C) 20,42 (s, 1 C) 20,52 (s, 1 C) 33,14 (s, 1 C) 62,34 (s, 1 C) 68,48 (s, 1 C) 72,37 (s, 1 C) 73,44 (s, 1 C) 74,54 (s, 1 C) 77,90 (s, 1 C) 115,91 (d, *J* = 20,86 Hz, 2 C) 123,42 (s, 1 C) 125,37 (s, 1 C) 126,41 (s, 1 C) 126,89 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 C) 128,40 (s, 1 C) 130,29 (s, 1 C) 130,48 (d, *J* = 3,29 Hz, 1 C) 134,76 (s, 1 C) 136,21 (s, 1 C) 137,97 (s, 1 C) 140,36 (s, 1 C) 143,32 (s, 1 C) 161,39 (d, *J* = 244,80 Hz, 1 C) 168,42 (s, 1 C) 169,40 (s, 1 C) 169,62 (s, 1 C) 170,08 (s, 1 C) punto de fusión = 161,8 ºC

Ejemplo 5: 2(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-6(R)-hidroximetil-tetrahidropiran-3(R), 4(R), 5(S)-triol



A un matraz de fondo redondo de tres cuellos se añadió metanol (244,80 ml, 3 l/mol-LR puro), metóxido sódico (15,31 ml, 81,60 mmol) y metiléster del ácido 3(R), 4(R), 5(S)-triacetoxi-6(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-tetrahidropiran-2(R)-il acético (preparado según el Ejemplo 4 anterior; 49,99 g, 81,60 mmol) y la espesa mezcla homogénea resultante se agitó a entre 20 – 25 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó entonces a temperatura de reflujo, se destilaron aproximadamente 82 ml de disolvente y después se enfrió hasta 2ºC durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió ácido acético (4,68 ml, 81,60 mmol). Entonces se añadió agua (114 ml) con refrigeración, durante aproximadamente 15 minutos, y la mezcla resultante se calentó hasta 22 ºC. La mezcla resultante se pipeteó con el material preparado previamente (300 mg), después se agitó a 22 ºC durante 19 horas. Se añadió agua adicional (49 ml) durante 2,5 horas (a una proporción metanol:agua de 50:50), la mezcla resultante se enfrió hasta 0 ºC durante 15 minutos, después se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con una mezcla 50:50 de metanol:agua (20 ml en total), después se secó a 50 ºC a vacío durante 18 horas para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 6: recristalización de 2(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-6(R)-hidroximetil-tetrahidropiran-3(R), 4(R), 5(S)-triol



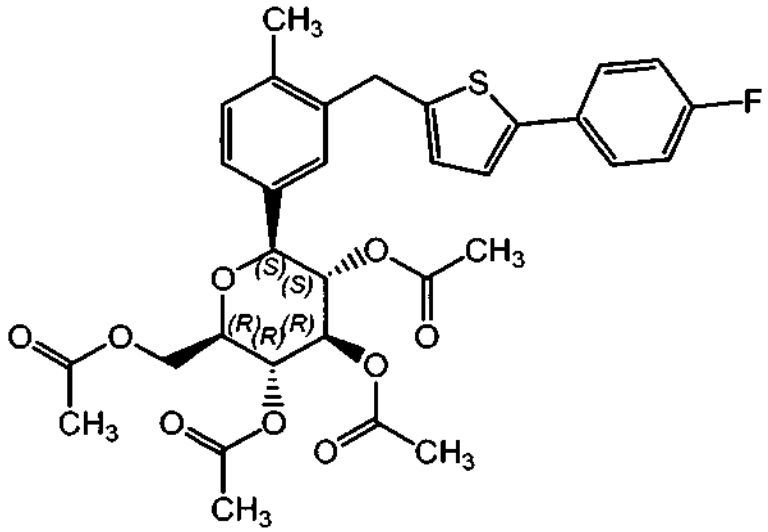
A un matraz de fondo redondo de tres cuellos se añadió 2(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-6(R)-hidroximetil-tetrahidropiran-3(R), 4(R), 5(S)-triol (25,0 g, 55,15 mmol), acetato de isopropilo (también conocido como 1-metiletil éster del ácido acético; 110 ml) y agua (1,25 ml, 69,39 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 ºC. A la mezcla resultante se añadió entonces carbón vegetal (1 NORIT A SUPRA®, 0,5 g) y la mezcla se agitó a entre 60 – 65 ºC durante 15 minutos. El carbón vegetal se eliminó mediante filtración, después se lavó con acetato de isopropilo (15 ml). El filtrado se enfrió a 50 ºC, se sembró con el material preparado previamente (0,25 g), después se agitó a 50 ºC durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió entonces hasta 0 ºC durante 12 horas, después se agitó a 0 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con acetato de isopropilo, después se secó a 50 ºC a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

Se disolvió una muestra del compuesto preparado en DMSO deuterado y se registraron los espectros de RMN-^{1}H y ^{13}C. Se usó un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE-600 MHz equipado con una sonda de alta resolución en gradiente Z-GRD Bruker de 5 mm CPDUL ^{1}H/^{2}H-^{13}C y que ejecutaba el programa informático XWIN-RMN 3.5.6.

RMN-^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,14 - 3,17 (m, 1 H) 3,17 - 3,19 (m, 1 H) 3,20 - 3,24 (m, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 1 H) 3,42 - 3,47 (m, 1 H) 3,68 - 3,73 (m, 1 H) 3,97 (d, *J* = 9,44 Hz, 1 H) 4,07 - 4,17 (m, 2 H) 4,44 (t, *J* = 6,04 Hz, 1 H) 4,73 (d, *J* = 5,67 Hz, 1 H) 4,93 (d, *J* = 4,91 Hz, 2 H) 6,80 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 7,55, 1,51 Hz, 1 H) 7,20 (t, *J* = 8,69 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J* = 1,13 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 3,40 Hz, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 2 H)

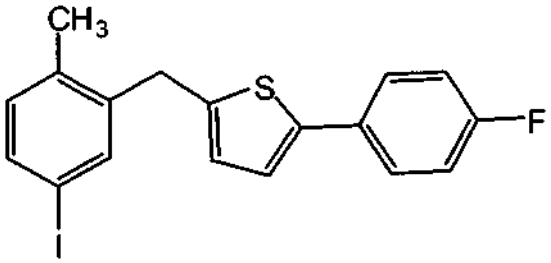
RMN-^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18,81 (s, 1 C) 33,44 (s, 1 C) 61,43 (s, 1 C) 70,42 (s, 1 C) 74,67 (s, 1 C) 78,48 (s, 1 C) 81,21 (s, 1 C) 81,32 (s, 1 C) 115,88 (d, *J* = 21,96 Hz, 2 C) 123,39 (s, 1 C) 126,25 (s, 1 C) 126,36 (s, 1 C) 126,95 (d, *J* = 7,68 Hz, 2 C) 129,06 (s, 1 C) 129,65 (s, 1 C) 130,52 (d, *J* = 3,29 Hz, 1 C) 134,93 (s, 1 C) 137,36 (s, 1 C) 138,24 (s, 1 C) 140,22 (s, 1 C) 143,63 (s, 1 C) 161,37 (d, *J* = 243,70 Hz, 1 C)

Ejemplo 7: metiléster del ácido 3(R), 4(R), 5(S)-triacetoxi-6(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-tetrahidropiran-2(R)-il acético



En una atmósfera de nitrógeno se enfrió acetonitrilo (112,50 ml, 88,12 g) a 2 ºC. Se añadió tricloruro de aluminio (13,33 g) en una porción y la mezcla resultante se agitó durante 15 min, enfriando hasta 15ºC. Se añadió $((CH_3)_2SiH)_2O$ (22,13 ml, 16.379 g) en una porción a 15 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió entonces, a 15 ºC durante aproximadamente 3 horas, metiléster del ácido 3(R), 4(S), 5(R)-triacetoxi-6-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-6-hidroxi-tetrahidropiran-2(R)-il acético (1,0 equiv. 146,46 Ml (145,26 g, 54,10 % p/p en acetonitrilo)). Tras la adición, la mezcla resultante se agitó a 15 ºC durante 15 min, después se calentó hasta 45 ºC durante aproximadamente 30 min. Se añadió 4-metil-2-pentanona (32,92 ml, 26,29 g) a la mezcla resultante durante aproximadamente 15 min, que después se dejó calentar hasta 50 ºC, y se agitó a 50 ºC durante 1 hora. Entonces se añadió NH_4Cl acuoso mediante un embudo de adición y la mezcla resultante se calentó hasta 65 ºC durante aproximadamente 15 min, después se agitó a 65 ºC durante 15 min. Las capas resultantes se separaron, con la capa incolora entre las capas orgánicas y acuosa mantenida con la capa orgánica superior. La capa orgánica se lavó a 65 ºC con una disolución de cloruro amónico (3,21 g) en agua (20,00 ml), y se separaron las tres capas resultantes. La capa orgánica se calentó a 65 ºC durante aproximadamente 15 min, se enfrió hasta 55 ºC durante 15 min, después se sembró con metiléster del ácido 3(R), 4(R), 5(S)-triacetoxi-6(S)-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-tetrahidropiran-2(R)-il acético (1,15 g). La mezcla resultante se agitó a 55 ºC durante 6 horas, se enfrió durante aproximadamente 15 horas a 1 ºC, después se agitó a 1 ºC durante 5 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol (2 X, 46,88 ml) y después se secó a vacío a 60 ºC para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 8: 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno



Las siguientes reacciones se realizaron en una atmósfera de argón.

ETAPA A: bromuro de 4-fluoro-fenilmagnesio

Se añadió 2-Me-THF (80 ml, 0,1 l/mol) a Mg (19,44 g, 0,8 mol) y la mezcla resultante se agitó lentamente. Se disolvió 1-bromo-4-fluorobenceno (142,8 g, 0,816 mol) en 2-Me-THF (200 ml, 0,25 l/mol) y se añadieron 25 ml de esta disolución a la mezcla de Mg. La mezcla resultante se calentó aproximadamente a 43 ºC, y la disolución restante de 1-bromo-4-fluorobenceno se añadió durante aproximadamente 40 minutos, mientras se mantenía la mezcla a temperatura de reflujo. El embudo de adición usado para añadir el 1-bromo-4-fluorobenceno se aclaró con 2-metil-THF (40 ml) y se añadió el aclarado. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 1 hora, después se enfrió hasta 20 ºC para producir una disolución marrón verdosa que contenía bromuro de 4-fluorofenilmagnesio.

ETAPA B: 2-(4-fluorofenil)tiofeno

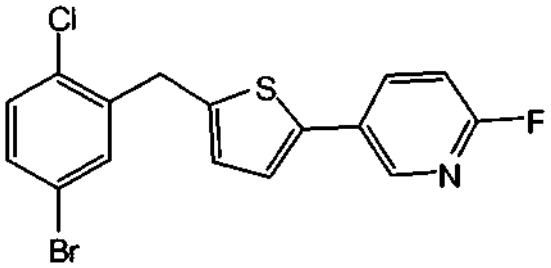
Se disolvió 2-bromotiofeno (130,4 g, 0,8 mol) en 2-Me-THF (240 ml, 0,3 l/mol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 2 ºC. Se añadió $NiCl_2$(dppe) (2,11 g, 4,0 mmol) seguido de la adición, durante aproximadamente 40 min a ≤ 30 ºC, de la disolución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio preparada en la ETAPA A anterior para producir una disolución rojo oscuro. Entonces la disolución se agitó a 22 ºC durante 1,5 h. Entonces se añadió una disolución de ácido acético (91,7 ml, 1,6 mol) en agua (240 ml, 0,3 Umol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min. Las capas resultantes se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (80 ml, 0,1 l/mol), después se concentraron a vacío a 75 ºC para producir 2-(4-fluorofenil)tiofeno en forma de un aceite de color pardo.

ETAPA C: 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno

Se añadió DCM (350 ml, 1 l/mol) a 91,7 g de ácido 5-yodo-2-metilbenzoico (91,7 g, 0,35 mol) y la mezcla heterogénea resultante se agitó a 22 ºC. A la mezcla resultante se le añadió entonces cloruro de tionilo (42,5 g, 0,35 mol) mediante un embudo de adición. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura de reflujo (tiempo durante el cual la mezcla se volvió una disolución incolora y se observó evolución gaseosa), después se agitó durante 1 h, después se enfrió hasta 2 ºC. Se añadieron gránulos de cloruro de aluminio (56,0 g, 0,42 mol) a la mezcla resultante, que se agitó entonces durante 15 min a 2 ºC. Entonces se añadió una disolución de 2-(4-fluorofenil)tiofeno (0,35 mol, 89,7 % p/p) en DCM (0,5 l/mol) mediante un embudo de adición durante 10 minutos, dejando que la temperatura aumentara durante la adición hasta 20ºC. La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 2 h, después se enfrió hasta 2 ºC. Se añadieron gránulos de cloruro de aluminio adicionales (107,3 g, 0,805 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Se añadió acetonitrilo (210 ml, 0,6 l/mol) mediante un embudo de adición durante 20 minutos a T ≤ 20 ºC. Entonces se añadió tetrametildisiloxano (131,6 g, 0,98 mol) mediante un embudo de adición durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura de reflujo (42 ºC), se mantuvo a reflujo durante 3 horas, se dejó enfriar hasta 22 ºC y después se agitó durante 16 h. Se añadió agua (420 ml, 1,2 l/mol) durante 30 minutos a una T ≤ 35 ºC y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min. Las capas resultantes se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (70 ml, 0,2 l/mol), después se concentró a vacío a 50 ºC para producir el compuesto del título en forma de un residuo.

El residuo (62,0 g, 0,1 mol teóricos) se suspendió en una mezcla de acetato de etilo (40 ml) y 2-propanol (50 ml). A la mezcla resultante se añadió carbón vegetal (1,2 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo, después se agitó a reflujo durante 15 min. La mezcla resultante se filtró en caliente sobre un medio filtrante, y el filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml) y el filtrado y los lavados combinados se enfriaron hasta 2 ºC durante 16 h, tiempo durante el cual se observó una cristalización espontánea. El precipitado se filtró, se lavó con 2-propanol (50 ml) y se secó a vacío a 60 ºC para producir 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno en forma de un sólido.

Ejemplo 9: 5-(5-(5-bromo-2-clorobencil)tiofen-2-il)-2-fluoropiridina



ETAPA A: bromuro de (6-fluoropiridin-3-il) magnesio

En una atmósfera de nitrógeno se disolvió 5-bromo-2-fluoropiridina (8,8 g, 50 mmol) en THF seco (50 ml). A la mezcla resultante se añadió entonces sec-butil MgCl • LiCl (15 % en THF, 1,5 equiv.) durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

ETAPA B: 2-fluoro-5-(tiofen-2-il) piridina

En un recipiente de reacción aparte, en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron $NiCl_2$(dppp) (0,02 equiv, 0,60 g) y THF (50 ml). Se añadió 2-bromotiofeno (8,1 g, 4,81 ml, 50 mmol, 1 equiv.) y la disolución resultante se agitó durante

2 min. A la mezcla resultante se añadió entonces la mezcla preparada en la ETAPA A anterior durante aproximadamente 30 min a 0 ºC, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, con agitación. A la mezcla resultante se añadió entonces éter dietílico, después se enfrió hasta 0 ºC y se trató con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x), las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, después se filtró y el filtrado se evaporó para producir 2-fluoro-5-(tiofen-2-il) piridina como un residuo líquido.

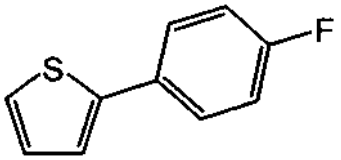
ETAPA C: (5-bromo-2-clorofenil) (5-(6-fluoropiridin-3-il)tiofen-2-il) metanona

En una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (5,26 g, 22,3 mmol) a una mezcla de DCM (30 ml) y 1 gota de DMF. A la mezcla resultante se añadió entonces cloruro de oxalilo (4,26 g, 2,93 ml, 33,5 mmol, 1,5 equiv,), que se agitó entonces durante 2 h. La mezcla resultante se evaporó hasta un residuo. Se añadió DCM (30 ml) al residuo y la mezcla se evaporó. Esta adición de DCM se repitió dos veces. Al residuo resultante se añadió entonces, gota a gota, $AlCl_3$ (3,6 g, 1,2 equiv.) en DCM (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó entonces con agua, las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con K_2CO_3, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para producir (5-bromo-2-clorofenil) (5-(6-fluoropiridin-3-il)tiofen-2-il) metanona en forma de un residuo.

ETAPA D: 5-(5-(5-bromo-2-clorobencil)tiofen-2-il)-2-fluoropiridina

En una atmósfera de nitrógeno se disolvió (5-bromo-2-clorofenil) (5-(6-fluoropiridin-3-il)tiofen-2-il) metanona (1,96 g, 4,9 mmol) en DCM (12,5 ml). A la mezcla resultante se añadió entonces acetonitrilo (12,5 ml) y Et_3SiH (2,29 ml, 14,3 mmol, 2,9 equiv.), dando como resultado la formación de una suspensión amarilla. La suspensión se enfrió hasta 0 ºC, después se trató, gota a gota con $BF_3 \cdot OEt_2$ (13,8 mmol, 1,75 ml, 2,8 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadió Na_2CO_3 saturado (6 ml), la mezcla resultante se extrajo con cloroformo, se separaron las fases resultantes, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para producir un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo, después se trató con metanol, dando como resultado la formación de un precipitado, que se filtró, para producir 5-(5-(5-bromo-2-clorobencil)tiofen-2-il)-2-fluoropiridina en forma de un sólido.

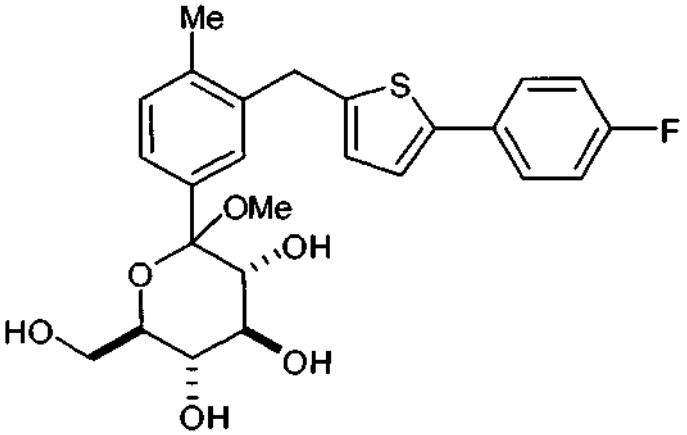
Ejemplo 10: 2-(4-fluorofenil) tiofeno



Se agitó una disolución de 2-bromotiofeno (233,0 g, 1,43 mol), ácido 4-fluorofenilborónico (200,0 g, 1,43 mol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (10,0 g, 14,2 mmol) y Na_2CO_3 acuoso (454,5 g, 4,3 mol en 1,5 l de H_2O) en 1,2-dimetoxietano (2 l) a entre 75 – 80 ºC (temperatura interna) durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se agitó hasta el día siguiente. El sólido se separó y se desechó. El líquido se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa acuosa combinada se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre NaCl, se concentraron y se purificaron mediante destilación en matraz para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 11

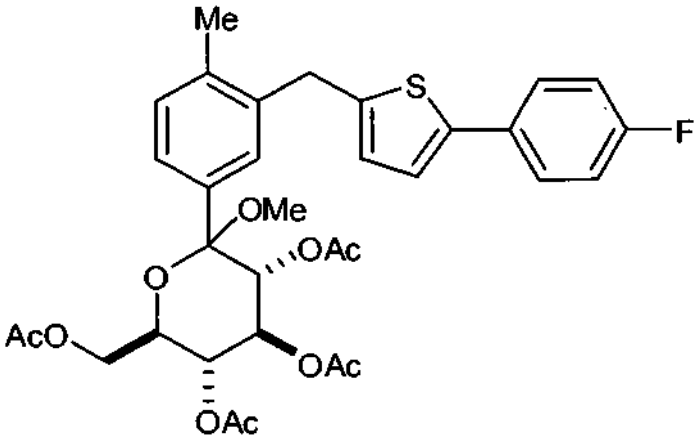
(3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



A una disolución de 2-(5-yodo-2-metilbencil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno (40,0 g) en THF anhidro (200 ml) se añadió una disolución de cloruro de *i*-propil magnesio / cloruro de litio en THF (14,5 % en peso, 76,4 g) gota a gota en N_2 a entre 0 – 5 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, y después la mezcla se añadió gota a gota a una disolución de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano-1,5-lactona (54,9 g; véase la patente de EE.UU. Nº 6.515.117) en THF anhidro (80 ml) a entre 0 – 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se inactivó con una disolución de ácido metansulfónico (11,3 g) en metanol (400 ml) con enfriamiento. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas con enfriamiento, y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se inactivó en una disolución de $NaHCO_3$ (4,12 g) en H_2O (400 ml) con enfriamiento. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después se añadió n-heptano a la mezcla. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y tolueno. La capa orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ al 5 %, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró para proporcionar una disolución de metil 1-C-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucopiranósido en acetato de etilo y tolueno (rendimiento del ensayo 80 % mediante HPLC; Columna: Symmetry C18 4,6 mm x 150 mm; Fase Móvil: Fase A, TFA al 0,1 % en H_2O; Fase B, TFA al 0,1 % en CH_3CN). *m/z* (APCI), 443 (M^+ - MeOH).

Ejemplo 12

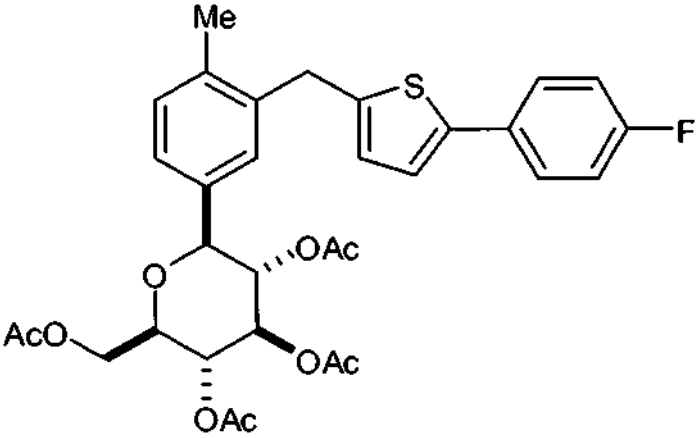
Triacetato de (3R, 4S, 5R, 6R)-6-(acetoximetil)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



A una disolución agitada de metil 1-*C*-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucopiranósido (peso neto de 10,54 g) en tolueno y acetato de etilo se añadió N-metilmorfolina (11,9 g) y 4-dimetilaminopiridina (217 mg) a temperatura ambiente. La disolución se enfrió hasta 0 ºC y se añadió gota a gota anhídrido acético (52,7 ml) por debajo de 15 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla se inactivó con una disolución acuosa de NH_3 al 28 % (aprox. 31,6 ml) mientras se mantenía el intervalo de pH entre 6 y 7. Se añadió agua a la mezcla y se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar metil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucopiranósido (17,59 g) en forma de un aceite de color amarillo. *m/z* (APCI) 660 ($M^+ + NH_4$).

Ejemplo 13

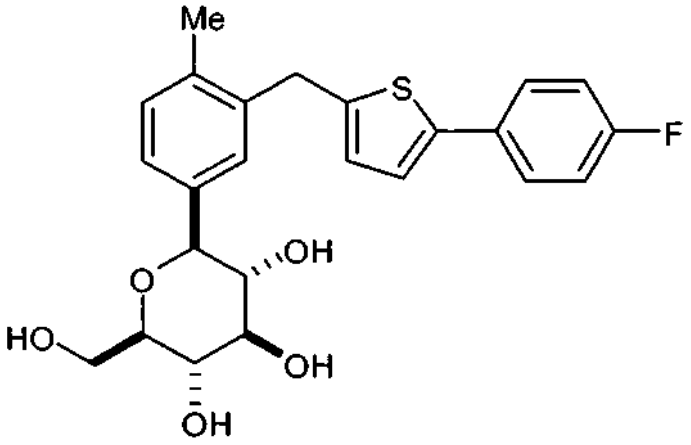
Triacetato de (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



A una disolución agitada del compuesto anterior (peso neto de 14,25 g) en acetonitrilo (114 ml) se añadió trietilsilano (7,74 g) a temperatura ambiente. La disolución se enfrió hasta 0 ºC y se añadió eterato de trifluoruro de boro (9,45 g) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 4 horas. La mezcla se inactivó en una disolución acuosa de K_2CO_3 al 10 % (156,8 ml) con enfriamiento. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Después de la separación se añadieron agua y acetato de etilo a la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en etanol y se evaporó (dos veces). Se añadió etanol al residuo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 50 ºC, después se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró y se lavó dos veces con etanol, después se secó para dar (1*S*)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1,5-anhidro-1-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol (11,12 g) como cristales blancos. *m/z* (APCI) 630 ($M^+ + NH_4$); P. F. 160 – 170 ºC.

Ejemplo 14

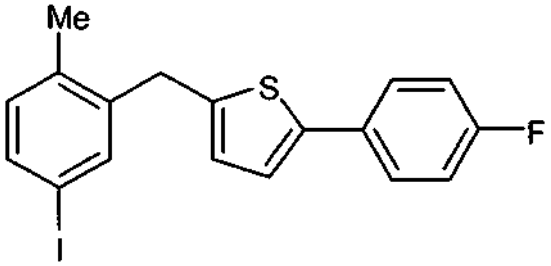
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Se disolvió (1*S*)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol (5 g) en metanol (35 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una disolución de hidrato de LiOH (192 mg) en agua (10 ml) gota a gota durante 30 minutos a entre 20 – 24 ºC. Después de agitar la mezcla durante 19 horas a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml), se agitó durante 15 minutos, después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró usando un filtro de carbón activo precubierto y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (11,1 ml) a 40 ºC, se añadió agua (241 ml) a la mezcla a la misma temperatura. Se añadió n-heptano (5,6 ml) a la mezcla a 40 ºC, después la mezcla se pipeteó con una ligera cantidad de (1*S*)-1,5-anhidro-1-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol a la misma temperatura. Después de haber agitado durante 1 hora a 35 ºC, se añadió lentamente n-heptano (2,6 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se enfrió. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo/n-heptano, después se secó para dar hemihidrato de (1*S*)-1,5-anhidro-1-(3-{[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol (2,93 g) como cristales blancos. *m/z* (APCI) 462 ($M^+ + NH_4$); P. F. 106 – 107 ºC

Ejemplo 15

2-(4-Fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno

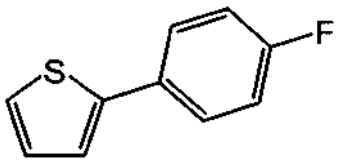


Se disolvió 2-(5-bromo-2-metilbencil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno (100 g);(véase Nomura S., y col., Publicación PCT, documento WO 2005/012326 A1, publicado el 10 de febrero de 2005) en tolueno (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. A la mezcla se añadió yoduro sódico (83 g), yoduro de cobre (I) (2,64 g), *N,N'*-dimetiletilendiamina (2,94 ml) y diglima (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante 36 horas. A la mezcla se añadió acetato de etilo (300 ml) a 40 ºC y la mezcla se filtró usando un filtro de carbón activo precubierto. El filtrado se lavó dos veces con una disolución acuosa

de NH_3 al 5 % (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y después se evaporó. El residuo resultante se suspendió en metanol (426 ml) a temperatura de reflujo durante 75 minutos. La suspensión resultante se enfrió hasta 25 ºC y se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró y se lavó con metanol, después se secó a 50 ºC a vacío para dar 2-(5-yodo-2-metilbencil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno (94,9 g) como cristales blancos.

m/z (APCI), 409 (M^+ + H); P.F. 109 – 110 ºC; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,54 (d, $^4J_{HH}$ = 1,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 3H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 6,92 (d, $^3J_{HH}$ = 6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, $^3J_{HH}$ = 3,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 16: 2-(4-Fluorofenil)tiofeno



A una disolución agitada de 2-bromotiofeno (100 g, 613,3 mol) en THF seco (220 ml), a 50 ºC, en una atmósfera de nitrógeno se añadieron $Pd(OAc)_2$ (13,8 mg, 0,06 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (25,3 mg, 0,06 mmol). Después de 5 minutos se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1,05 M en THF (613 ml) durante 6,0 horas (TOF = 1.750). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60 ºC, después se enfrió hasta 30 ºC y se vertió lentamente en una disolución acuosa de HCl 2 M (600 ml) en un baño de hielo. Se añadió DCM (300 ml) y la mezcla resultante se separó y se lavó con salmuera (200 ml). Se añadieron $MgSO_4$ (20 g) y carbón vegetal activo (10 g) y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró entonces, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un residuo, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 17:

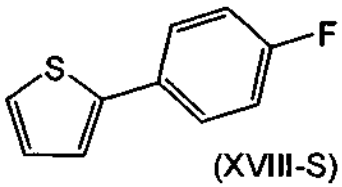
Forma de Dosificación Oral Sólida - Ejemplo Profético

Como una forma de realización específica de una composición oral se prepararon 100 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 5 o el Ejemplo 6 anteriores, se formularon con lactosa lo suficientemente finamente dividida para proporcionar una cantidad total de entre 580 y 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

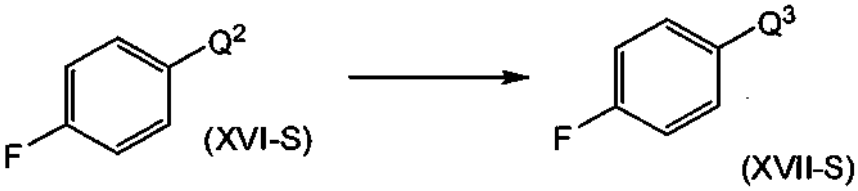
Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están en el ámbito de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

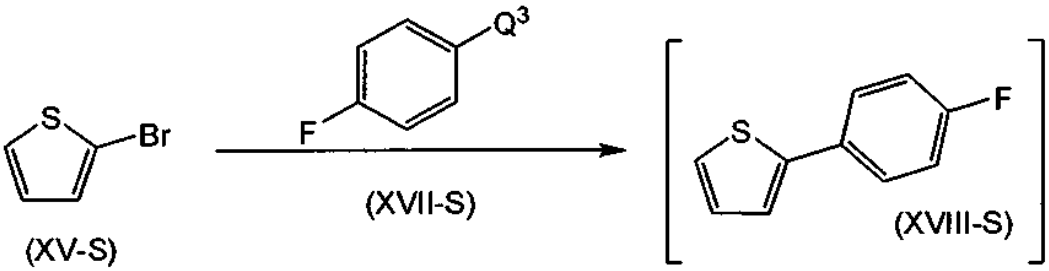
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XVIII - S)



que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI - S), en la que Q^2 es bromo, cloro o yodo, con un reactivo de magnesio, en un disolvente orgánico, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVII - S), en la que Q^3 es la correspondiente especie de Grignard;



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV - S) con el compuesto de fórmula (XVII - S) en presencia de un catalizador de Ni o Pd, en un disolvente orgánico, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII - S).

2. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que Q^2 es bromo y en el que Q^3 es MgBr.

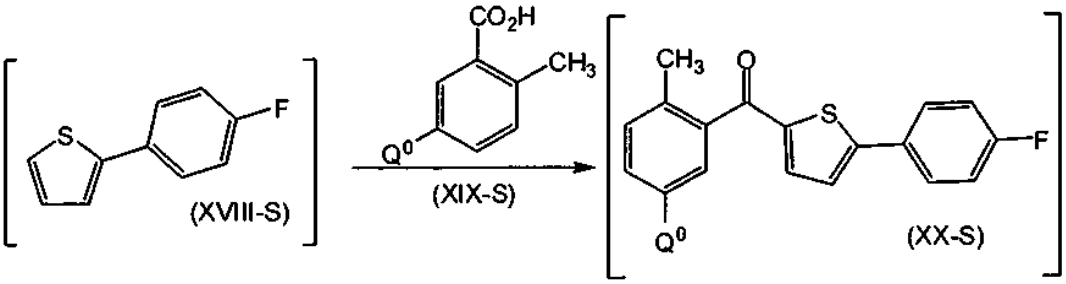
3. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el reactivo de magnesio es magnesio.

4. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el catalizador de Ni o Pd es $NiCl_2$(dppe).

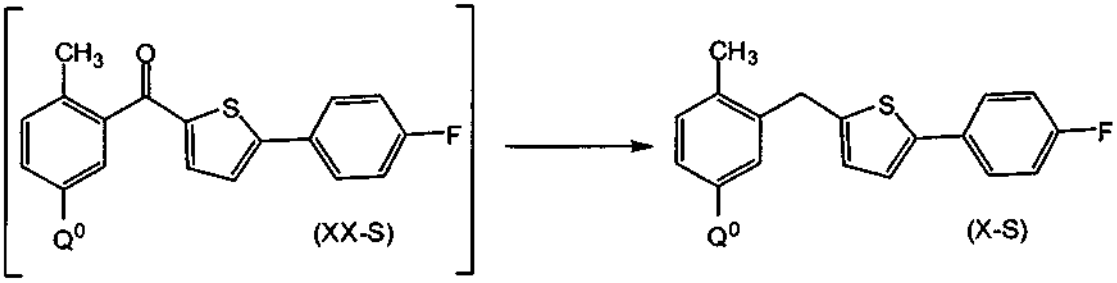
5. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (XV - S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XVII - S) en presencia de un ligando.

6. Un proceso como en la Reivindicación 5, en el que el catalizador de Ni o Pd es $Pd(OAc)_2$ y el ligando es 1,3-bis(difenilfosfino) propano.

7. Un proceso como en la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII - S) con un compuesto de fórmula (XIX - S), en la que Q^0 es bromo o yodo, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XX - S);



reducir el compuesto de fórmula (XX - S) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X - S).

8**.** Un proceso como en la Reivindicación 7, en el que Q^0 es yodo.