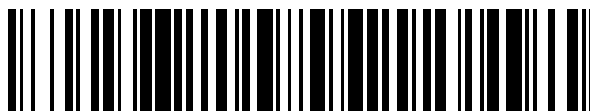


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 846**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012** E 12715362 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** EP 2697218

54 Título: **Proceso de preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT2**

30 Prioridad:

13.04.2011 US 201161474936 P

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

19.10.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**HOUPIIS, IOANNIS, NICOLAOS y
LEMAIRE, SEBASTIEN, FRANÇOIS, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 586 846 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).

Proceso de preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT2**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso novedoso de preparación de compuestos con actividad inhibidora frente al transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) presente en el intestino o el riñón.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento dietético y el tratamiento con ejercicios son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estos tratamientos no controlan lo suficiente las afecciones de los pacientes, se utiliza adicionalmente insulina o un antidiabético oral para tratar la diabetes. En la actualidad, se han utilizado como antidiabético compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a la insulina e inhibidores de α -glucosidasa. Sin embargo, estos antidiabéticos tienen diversos efectos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de biguanida provocan acidosis láctica, los compuestos de sulfonilurea provocan hipoglucemia significativa, los agentes que mejoran la resistencia a la insulina provocan edema e insuficiencia cardíaca, y los inhibidores de α -glucosidasa provocan distensión abdominal y diarrea. En tales circunstancias, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tengan tales efectos secundarios.

Recientemente, se ha descrito que la hiperglucemia participa en la aparición y el deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, una teoría de toxicidad de la glucosa. A saber, la hiperglucemia crónica conduce a la disminución de la secreción de insulina y, además, a la disminución de la sensibilidad a la insulina, y como resultado, aumenta la concentración de glucosa en sangre de manera que la diabetes mellitus se auto-exacerba (UNGER, R.H., *et al.*, "Hyperglycemia as an Inducer as well as a Consequence of Impaired Islet Cell Function and Insulin Resistance: Implications for the Management of Diabetes", *Diabetologia* 1985, págs. 119-121, vol. 28, nº 3; ROSSETTI, L. *et al.*, "Glucose Toxicity", *Diabetes Care*, 1990, págs. 610-630, vol. 13, nº 6). Por lo tanto, tratando la hiperglucemia, se interrumpe el ciclo de auto-exacerbación anteriormente mencionado de manera que se hace posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

Como uno de los métodos para tratar la hiperglucemia, se considera excretar la cantidad en exceso de glucosa directamente en la orina, de manera que se normalice la concentración de glucosa en sangre. Por ejemplo, inhibiendo el transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el túbulo contorneado proximal del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, con lo que se promueve la excreción de glucosa en la orina de manera que disminuye el nivel de glucosa en sangre. De hecho, se confirma que mediante la administración subcutánea continua de florizina que tiene actividad inhibidora de SGLT a los modelos animales diabéticos, la hiperglucemia se normaliza y el nivel de glucosa en sangre de los mismos puede mantenerse normal durante mucho tiempo de manera que se mejoran la secreción de insulina y la resistencia a la insulina (ROSSETTI, L., *et al.*, "Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats", *Journal of Clinical Investigation*, 1987, págs. 1510-1515, vol. 79, nº 5, págs. 1510-1515; ROSSETTI, L., *et al.*, "Effect of Chronic Hyperglycemia on in vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats", *Journal of Clinical Investigation*, 1987, págs. 1037-1044, vol. 80, nº 4; KAHN, B.B., *et al.*, "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, págs. 561-570, vol. 87).

Además, tratando modelos animales diabéticos con agentes inhibidores de SGLT durante mucho tiempo, se mejoran la respuesta de secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales sin incurrir en efectos adversos sobre el riñón ni desequilibrio en los niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado, se evitan el inicio y el avance de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética (KENJI, T., *et al.*, "Na⁺-Glucose Co-transporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring", *J. Med Chem*, 1999, págs. 5311-5324, vol. 42; KENJI, A., *et al.*, "Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095", *British Journal of Pharmacology*, 2001, págs. 578-586, vol. 132, nº 2, UETA, K., *et al.*, "Long Term Treatment with the Na⁺ Glucose Co-transporter Inhibitor T-1095 causes Sustained Improvement in Hyperglycemia and Prevents Diabetic Neuropathy in Goto-Kakizaki Rats", *Life Sci.*, 2005, págs. 2655-2668, vol. 76, nº 23).

A partir de lo anterior, puede esperarse que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina disminuyendo el nivel de glucosa en sangre en pacientes diabéticos y eviten además la aparición y el avance de la diabetes mellitus y las complicaciones diabéticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I)

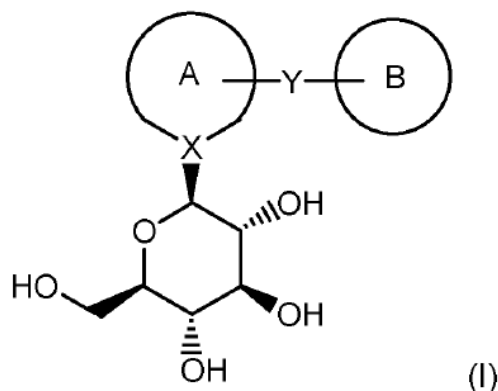
65

5

10

15

20



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

25

30

35

(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 heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo bencénico opcionalmente sustituido; o

(2) el anillo A es un anillo bencénico opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico del anillo heterobíciclico condensado; o

(3) el anillo A es un anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, en el que el resto azúcar X-(azúcar) y el resto -Y-(anillo B) se encuentran ambos en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobíciclico condensado, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo bencénico opcionalmente sustituido;

X es un átomo de carbono;

Y es $-(CH_2)_n-$; en el que n es 1 ó 2;

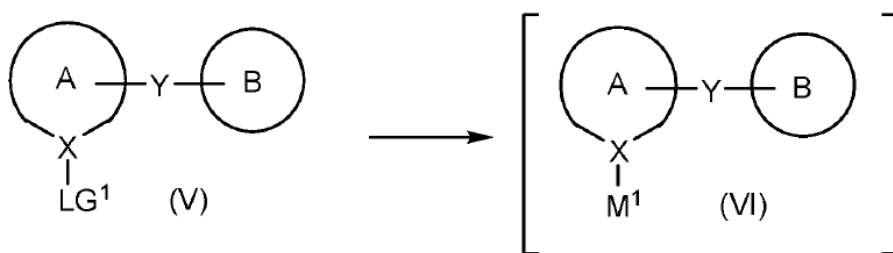
siempre que en el anillo A, X sea parte de un enlace insaturado;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende

40

45

50

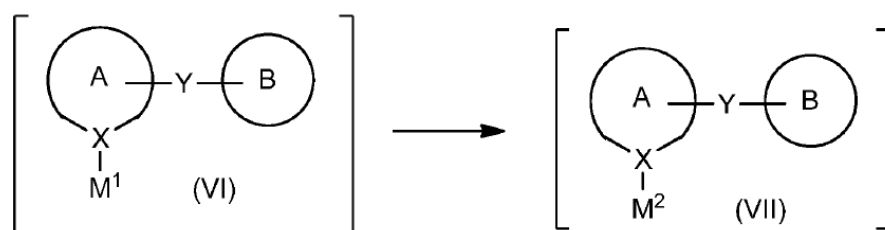


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) en el que LG^1 es un grupo saliente, con una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente temperatura ambiente; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI), en el que M^1 es litio, y la sal de cinc;

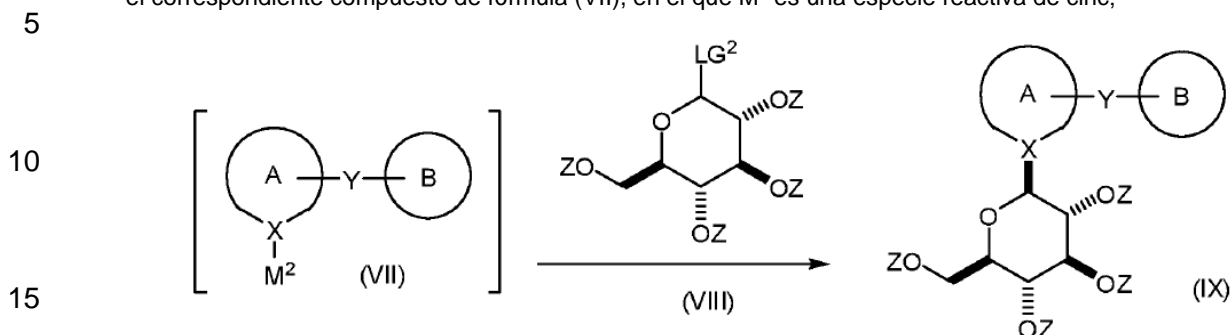
55

60

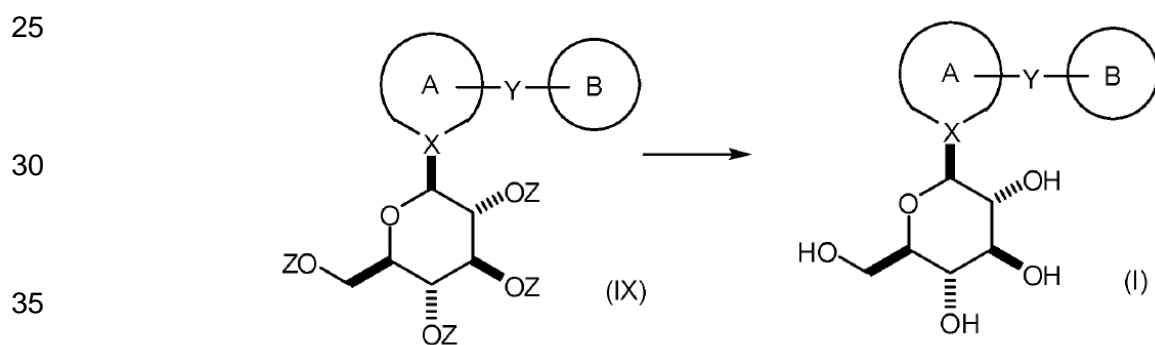
65



incorporar a la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y la sal de zinc, un primer disolvente etérico; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII), en el que M^2 es una especie reactiva de zinc;

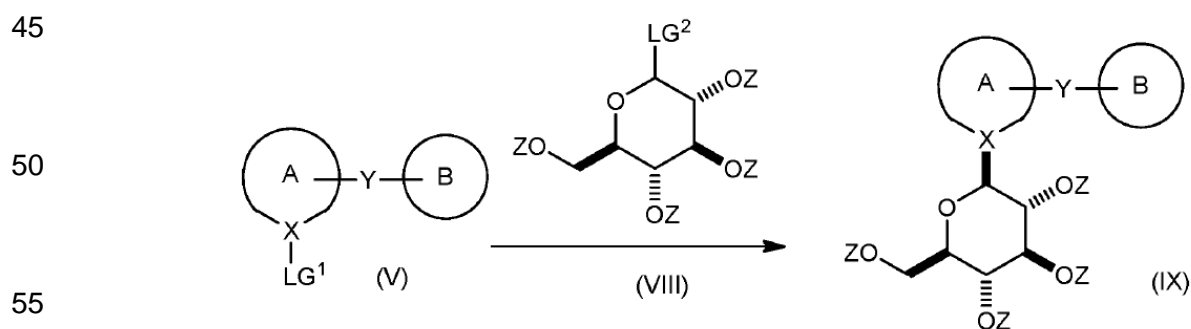


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico y un segundo disolvente hidrocarburo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX);



desproteger el compuesto de fórmula (IX); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en el presente documento, que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), en el que LG^1 es un grupo saliente, con

(a) una mezcla de una sal de zinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^{\circ}C$ y aproximadamente temperatura ambiente;

(b) a continuación, incorporar un primer disolvente etérico; y

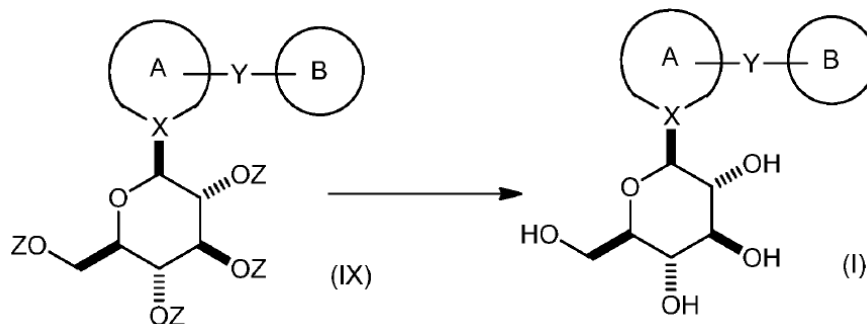
(c) a continuación, hacer reaccionar la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (VIII), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente;

opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico y un segundo disolvente hidrocarburo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX);

5

10

15



20

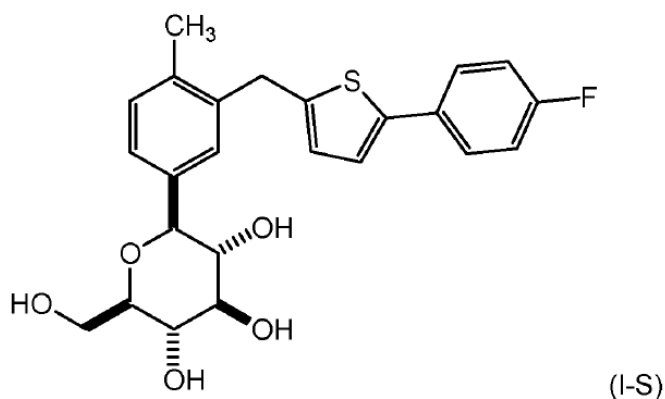
desproteger el compuesto de fórmula (IX); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

25

30

35

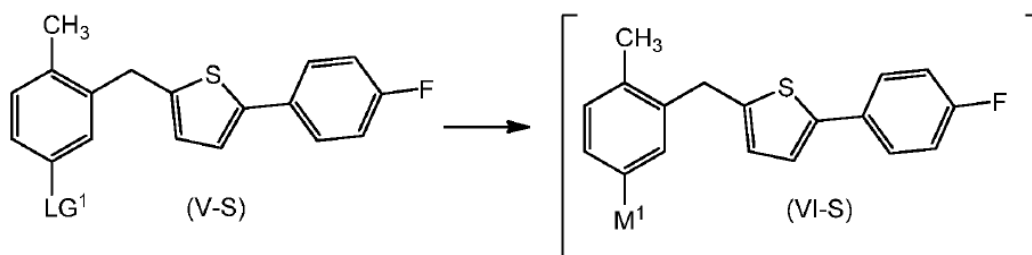


40

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

45

50

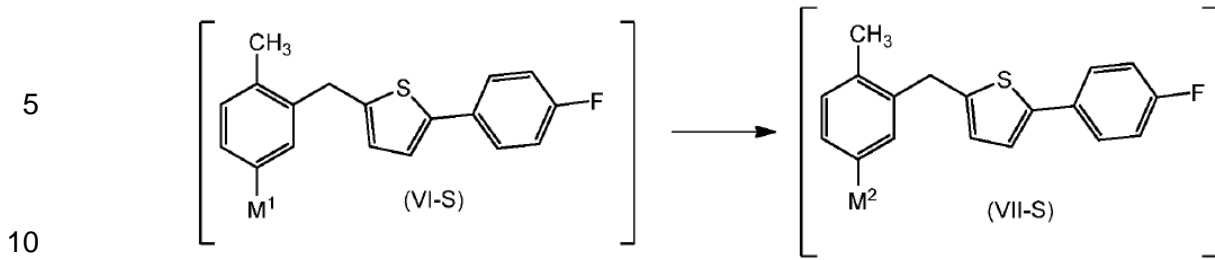


55

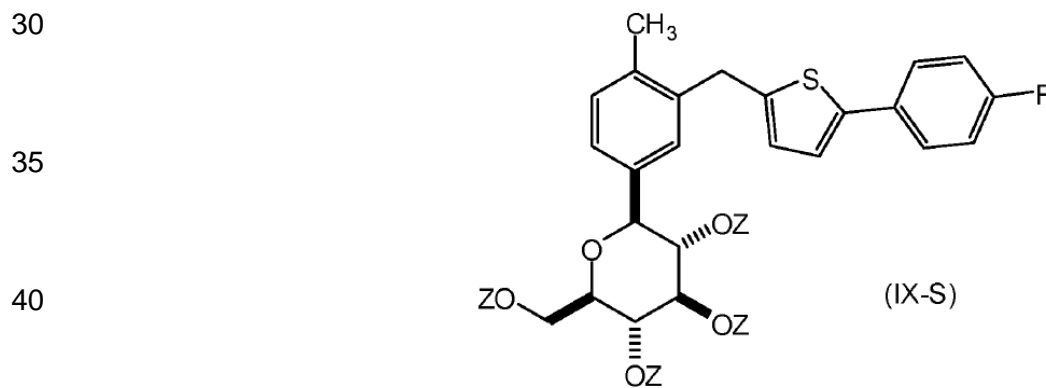
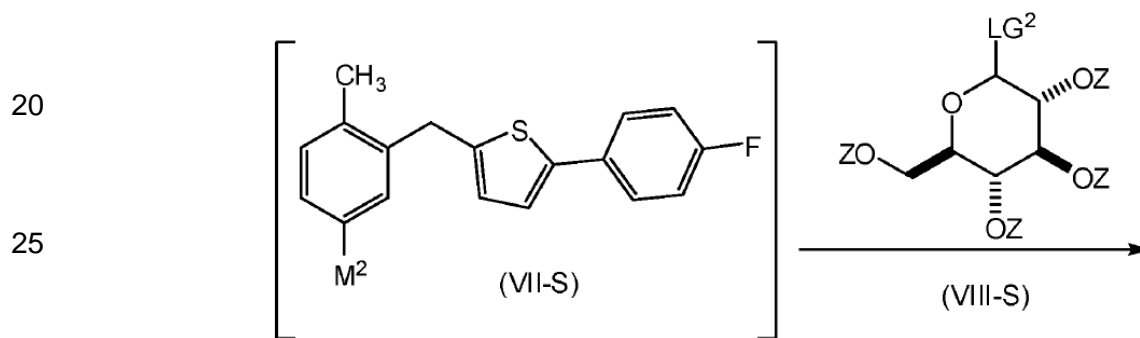
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) en el que LG^1 es un grupo saliente, con una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^{\circ}C$ y aproximadamente temperatura ambiente; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI-S), en el que M^1 es litio, y la sal de cinc;

60

65

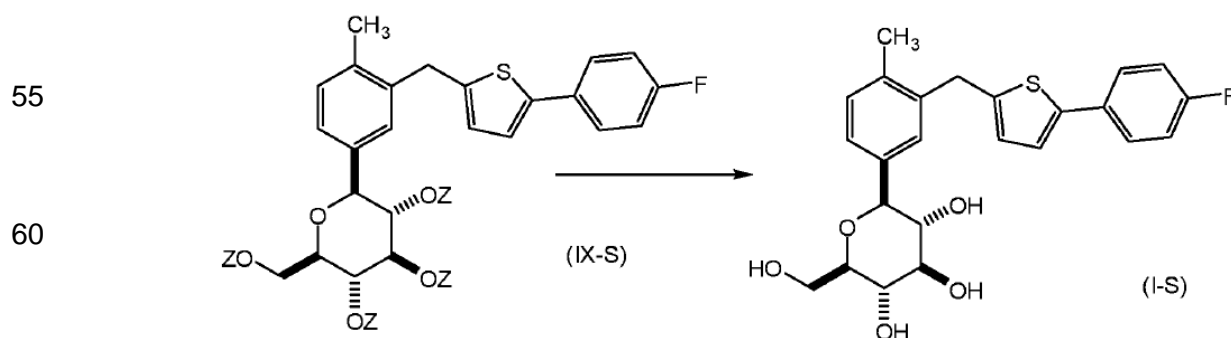


15 incorporar a la mezcla del compuesto de fórmula (VI-S) y la sal de cinc un primer disolvente etérico; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-S), en el que M^2 es una especie reactiva de cinc;



45 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII-S), con un compuesto de fórmula (VIII-S), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico y un segundo disolvente hidrocarburo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-S);

50



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

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-S), como se define en el presente documento, que comprende

5

10

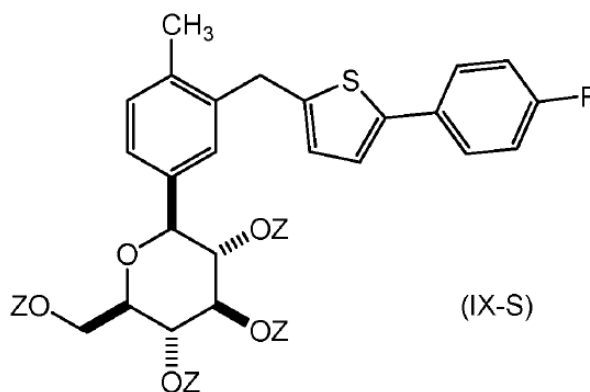
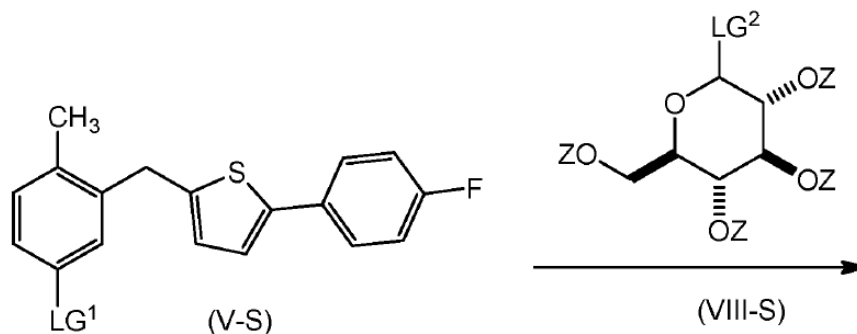
15

20

25

30

35



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), en el que LG^1 es un grupo saliente, con

40

(a) una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^{\circ}C$ y aproximadamente temperatura ambiente;

45

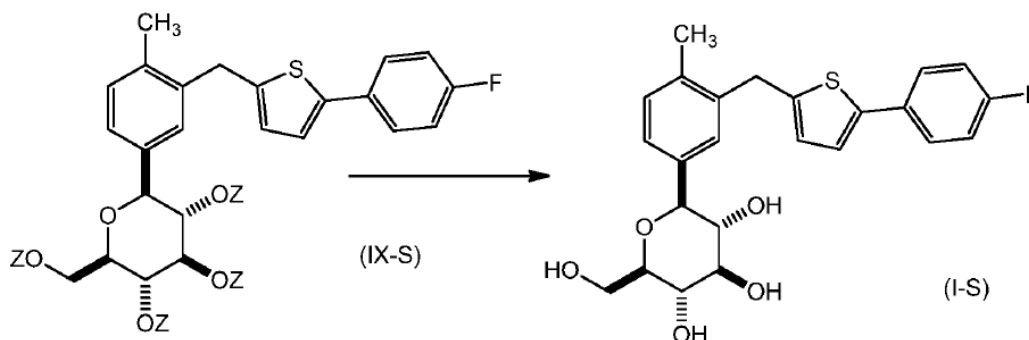
(b) a continuación, incorporar un primer disolvente etérico; y

(c) a continuación, hacer reaccionar la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (VIII-S), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico y un segundo disolvente hidrocarburo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-S);

50

55

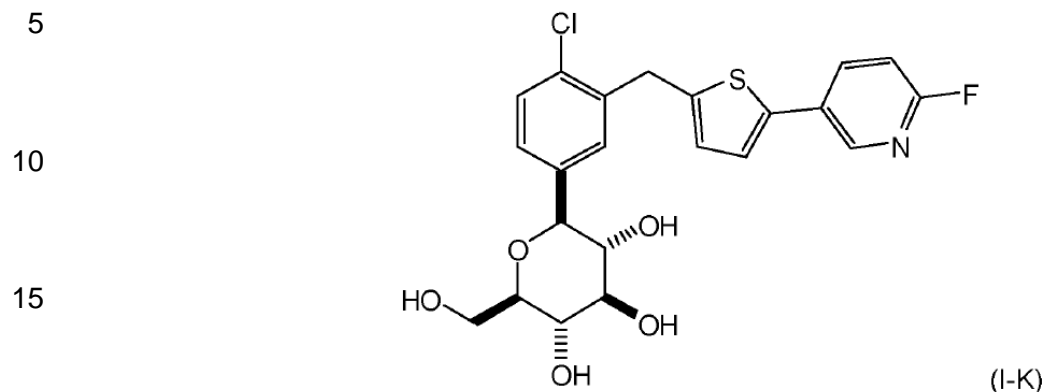
60



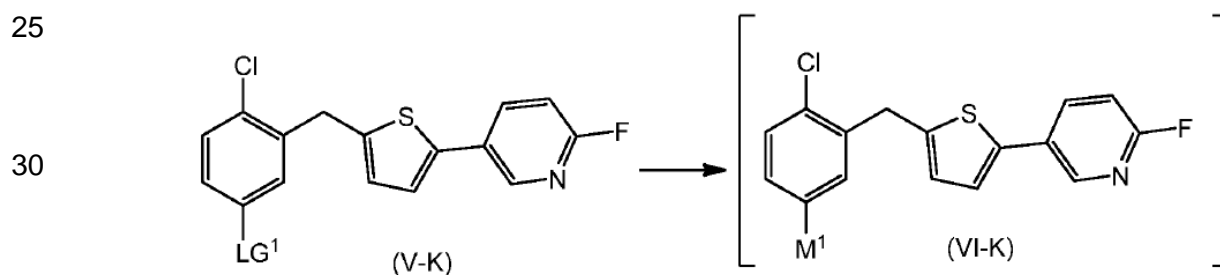
65

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

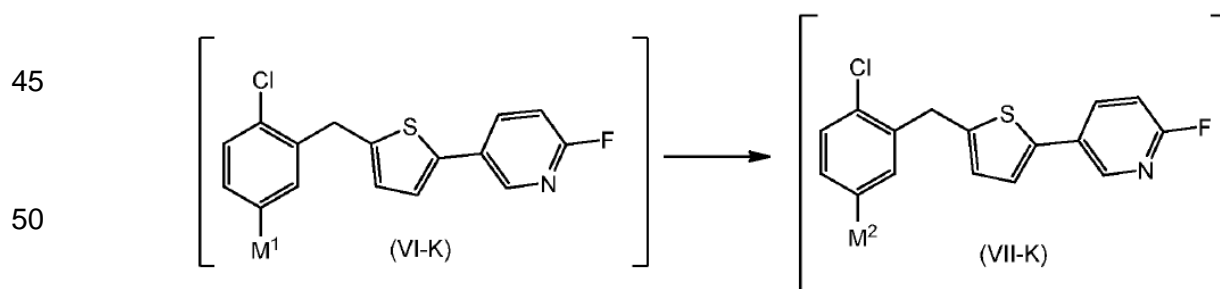
En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-K)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (también conocido como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno); que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-K) en el que LG^1 es un grupo saliente, con una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^{\circ}C$ y aproximadamente temperatura ambiente; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI-K), en el que M^1 es litio, y la sal de cinc;

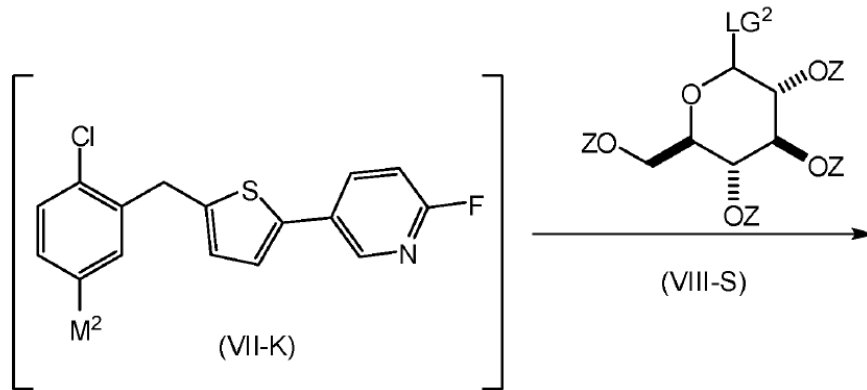


incorporar a la mezcla del compuesto de fórmula (VI-K) y la sal de cinc un primer disolvente etérico; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-K), en el que M^2 es una especie reactiva de cinc;

5

10

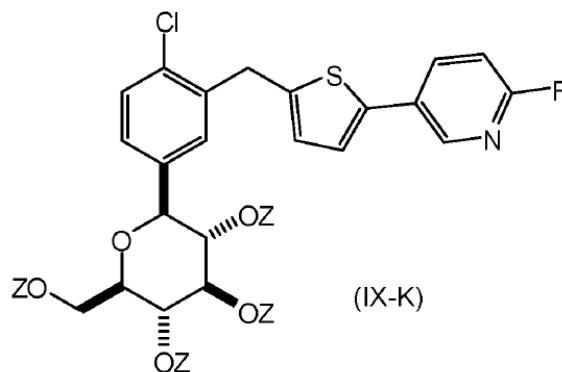
15



20

25

30



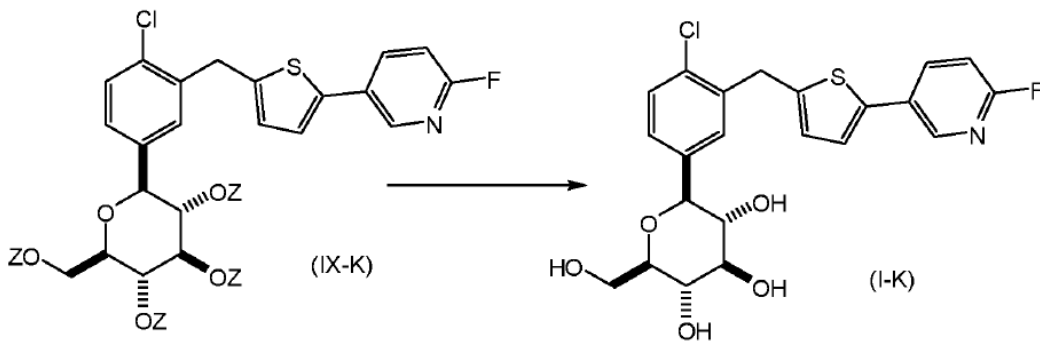
35

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII-K), con un compuesto de fórmula (VIII-S), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG² es un grupo saliente; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico y un segundo disolvente hidrocarburo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-K);

40

45

50



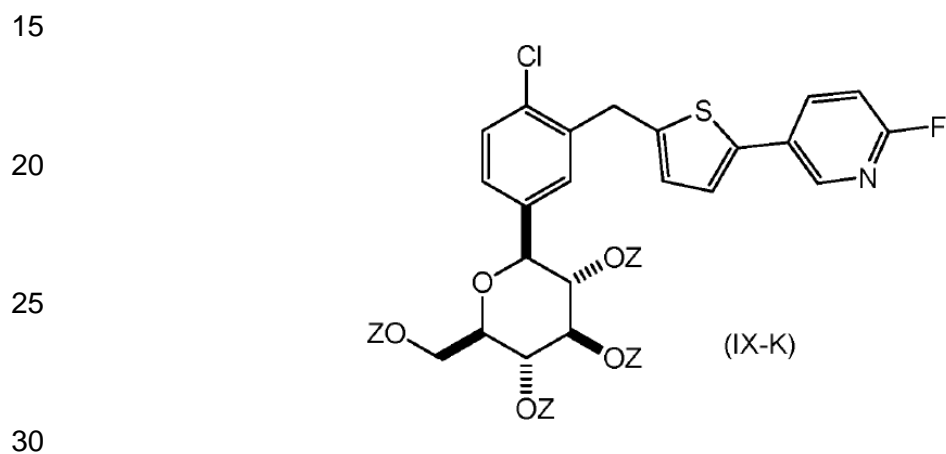
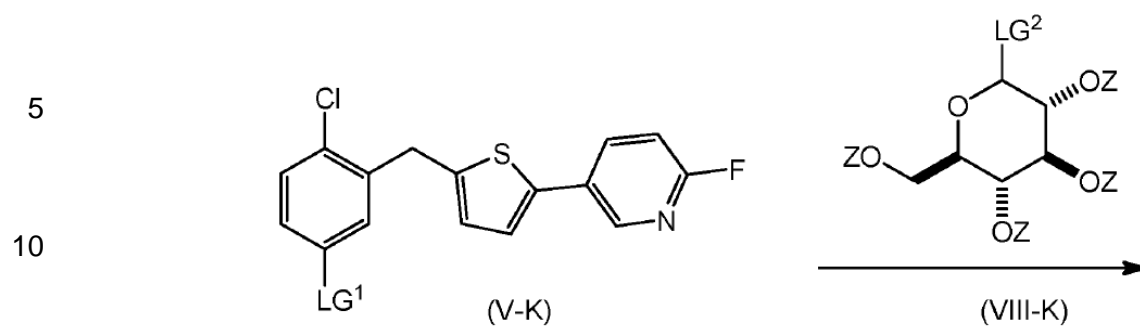
desproteger el compuesto de fórmula (IX-K); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-K).

55

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-K), como se define en el presente documento, que comprende

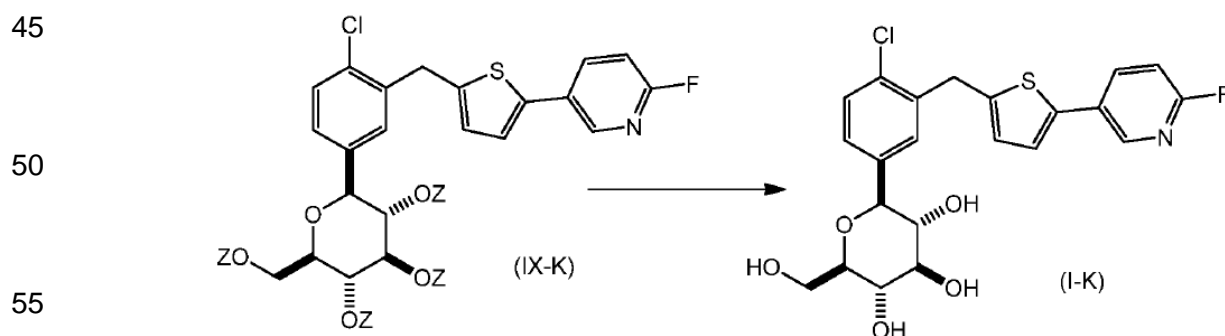
60

65



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-K) en el que LG¹ es un grupo saliente, con

- 35 (a) una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente temperatura ambiente;
- (b) a continuación, incorporar un primer disolvente etérico; y
- 40 (c) a continuación, hacer reaccionar la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (VIII-K), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG² es un grupo saliente; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico y un segundo disolvente hidrocarburo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-K);



desproteger el compuesto de fórmula (IX-K); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-K).

60 La presente invención se refiere además a un producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

65 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica que se elabora mezclando el producto preparado según

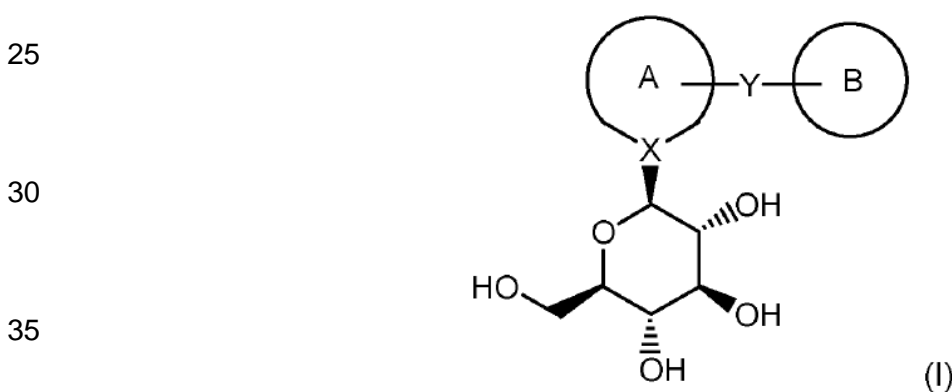
cualquiera de los procesos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustra la invención un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Son ejemplos de la invención métodos de tratamiento de un trastorno mediado por SGLT (que incluye tratar o retardar el avance o aparición de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, el retardo de la cicatrización, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, la hiperlipidemia, la obesidad, la hipertrigliceridemia, el Síndrome X, las complicaciones diabéticas, la aterosclerosis o la hipertensión) que comprenden administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

15 Ejemplifican adicionalmente la invención métodos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, que comprenden administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente, solos o en combinación con al menos un antidiabético, un agente para el tratamiento de las complicaciones diabéticas, un agente contra la obesidad, un antihipertensor, un antiplaquetario, un antiaterosclerótico y/o agente hipolipidémico.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I)



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

50 El término "**halógeno**", incluye cloro, bromo, flúor y yodo. Cuando se refiere a sustituyentes en el compuesto de fórmula (I), la expresión "átomo de halógeno" o el término "halo" se refieren a cloro, bromo y flúor, y resultan preferentes el cloro y el flúor.

55 La expresión "**grupo alquilo**" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Resulta preferente el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el 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 diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como aparecen más adelante, en caso necesario.

60 La expresión "**grupo alquileno**" o el término "**alquileno**" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Resulta preferente el grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo

metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. En caso necesario, el grupo alquileo puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo alquilo" anteriormente mencionado. Cuando los grupos alquileo como se ha definido anteriormente se fijan a dos átomos de carbono diferentes del anillo bencénico, forman un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono a los que están fijados, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes definidos más adelante.

La expresión "**grupo alquenido**" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Un grupo alquenido preferente es un grupo alquenido de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquenido de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el 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 alquenido puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario.

La expresión "**grupo alquenileno**" se refiere a un hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Resulta preferente el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. En caso necesario, el grupo alquileo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante. Cuando los grupos alquenileno como se ha definido anteriormente se fijan a dos átomos de carbono diferentes del anillo bencénico, forman un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo bencénico condensado) junto con los átomos de carbono a los que están fijados, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes definidos más adelante.

La expresión "**grupo alquinilo**" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El grupo alquinilo preferente es un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo 2-propinilo, grupo 3-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 por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario.

La expresión "**grupo cicloalquilo**" se refiere a un anillo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y resulta más preferente el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico tal como un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo cicloalquilideno**" se refiere a un anillo hidrocarburo saturado divalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y resulta preferente el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tal como un grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilideno, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo cicloalquenido**" se refiere a un anillo hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo cicloalquenido preferente es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son grupos alquenido monocíclicos tales como el grupo cicloportenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo cicloalquenido puede

estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado y el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo cicloalquinilo**" se refiere a un anillo hidrocarburo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace. El grupo cicloalquinilo preferente es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son grupos alquinilo monocíclicos tales como el grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede estar opcional e independientemente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado o el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo arilo**" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo son el grupo fenilo, grupo naftilo (incluidos el grupo 1-naftilo y el grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo hidrocarburo saturado o un anillo hidrocarburo insaturado (dichos anillo hidrocarburo saturado y anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario), y el anillo hidrocarburo saturado condensado o el anillo hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**" se refiere a un anillo hidrocarburo insaturado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferente es un anillo hidrocarburo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del mismo son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Entre ellos, pueden utilizarse preferentemente piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" puede estar opcional e independientemente sustituido por 1-4 sustituyentes como se menciona más adelante, en caso necesario.

La expresión "**anillo heterobicíclico condensado insaturado**" se refiere a un anillo hidrocarburo compuesto por un anillo hidrocarburo saturado o insaturado condensado con el anillo heterocíclico monocíclico insaturado anteriormente mencionado en el que dicho anillo hidrocarburo saturado y dicho anillo hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, en caso necesario. El "anillo heterobicíclico condensado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Además, el "anillo heterocíclico" también incluye posibles N-óxidos o S-óxidos del mismo.

El término "**heterociclilo**" se refiere a un grupo monovalente del anillo heterocíclico monocíclico insaturado o anillo heterobicíclico condensado insaturado anteriormente mencionado y un grupo monovalente de la versión saturada del anillo heterocíclico monocíclico insaturado o heterobicíclico condensado insaturado anteriormente mencionado. En caso necesario, el heterociclilo puede estar opcional e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "**grupo alcanilo**" se refiere a un grupo formilo y a los formados por la unión de un "grupo alquilo" a un grupo carbonilo.

La expresión "**grupo alcoxi**" se refiere a los formados por la unión de un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

El **sustituyente** para cada uno de los grupos anteriores incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo), 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 alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquidenmetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquino, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenoiloxi, un grupo alquinoiloxi, un grupo cicloalquenoiloxi, un grupo cicloalquinoiloxi, un grupo alquinoilcarbonilo, un grupo cicloalquenoilcarbonilo, un grupo cicloalquinoilcarbonilo, un grupo cicloalquenoilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo hetero-ciclilcarbonilo, un grupo alcoxi-carbonilo, un grupo alquenoiloxi-carbonilo, un

5 grupo alquiloxi-carbonilo, un grupo cicloalquiloxi-carbonilo, un grupo cicloalquenil-oxi-carbonilo, un grupo cicloalquil-oxi-carbonilo, un grupo ariloxi-carbonilo, un grupo heterociclioxi-carbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenil-carboniloxi, un grupo alquil-carboniloxi, un grupo cicloalquil-carboniloxi, un grupo cicloalquenil-carboniloxi, un grupo cicloalquil-carboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo hetero-cicli-carboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquenil-tio, un grupo alquiltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalquenil-tio, un grupo cicloalquiltio, un grupo ariltio, un grupo heterociciltio, un grupo amino, un grupo mono o di-alquil-amino, un grupo mono o di-alcanoilamino, un grupo mono o di-alcoxi-carbonil-amino, un grupo mono o di-arilcarbonil-amino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquil-sulfonil-amino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil-carbamoilo, un grupo mono o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenil-sulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo cicloalquil-sulfonilo, un grupo cicloalquenil-sulfonilo, un grupo cicloalquil-sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicli-sulfonilo, un grupo alquil-sulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenil-sulfonilo, un grupo cicloalquil-sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterocicilsulfonilo. Cada grupo como se ha mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido por estos sustituyentes.

15 Además, las expresiones tales como grupo haloalquilo, grupo halo-alquilo inferior, grupo haloalcoxi, grupo halo-alcoxi inferior, grupo halofenilo o grupo haloheterocicilo se refieren a que un grupo alquilo, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi, grupo alcoxi inferior, grupo fenilo o grupo heterocicilo (denominados en lo sucesivo en el presente documento grupo alquilo, etc.) está sustituido por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferentes son un grupo alquilo, etc. que está sustituido por 1 a 7 átomos de halógeno, y los más preferentes son un grupo alquilo, etc. que está sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno. Del mismo modo, expresiones tales como grupo hidroxialquilo, grupo hidroxialquilo inferior, grupo hidroxialcoxi, grupo hidroxialcoxi inferior y grupo hidroxifenilo se refieren a un grupo alquilo, etc., que está sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Los preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 4 grupos hidroxilo, y los más preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, expresiones tales como grupo alcoxialquilo, grupo alcoxialquilo inferior, grupo alcoxi-alquilo inferior, grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, grupo alcoxialcoxi, grupo alcoxialcoxi inferior, grupo alcoxi-alcoxi inferior, grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, grupo alcoxifenilo y grupo alcoxifenilo inferior se refieren a un grupo alquilo, etc., que está sustituido por uno o más grupos alcoxi. Los preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 4 grupos alcoxi, y los más preferentes son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por 1 a 2 grupos alcoxi.

Los términos "**arilalquilo**" y "**arilalcoxi**", tal como se utilizan en solitario o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo y alcoxi como se ha descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

El término "**inferior**" utilizado en las definiciones de las fórmulas en la presente memoria descriptiva se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. Más preferentemente, se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "**profármaco**" se refiere a un éster o carbonato, que se forma por reacción de uno o más grupos hidroxilo del compuesto de fórmula I con un agente acilante sustituido por un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un grupo arilo mediante un método convencional para producir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Además, el profármaco incluye también un éster o amida, que se forma de manera similar por reacción de uno o más grupos hidroxilo del compuesto de fórmula I con un α -aminoácido o un β -aminoácido, etc., utilizando un agente de condensación mediante un método convencional.

La **sal farmacéuticamente aceptable** del compuesto de 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-metil glucosamina, 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 etansulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El compuesto de la presente invención incluye también una mezcla de estereoisómeros, o de cada isómero puro o esencialmente puro. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención 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 fórmula I puede existir en forma de enantiómero o diastereómero, o una mezcla de los mismos. Cuando el compuesto de la presente invención (I) contiene un doble enlace, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de isomería geométrica (compuesto cis, compuesto trans), y cuando el compuesto de la presente invención (I) contiene un enlace insaturado tal como carbonilo, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de tautómero, y el compuesto de la presente invención incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de partida en forma de mezcla racémica, enantiómero o diastereómero puede utilizarse en los procesos de preparación del compuesto de la presente invención. Cuando el compuesto de la

presente invención se obtiene en forma de diastereómero o enantiómero, puede separarse mediante un método convencional tal como la cromatografía o la cristalización fraccionada.

5 Además, el compuesto de la presente invención (I) incluye un hidrato, solvato, polimorfo o sal intramolecular del mismo.

10 Los ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido de la presente invención incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados 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 heterocicililoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicililcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicililcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicililtio, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo mono o di-alcanoilamino, un grupo mono o di-alcoxycarbonilamino, un grupo mono o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterocicililsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicililsulfonilo, en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

30 Los ejemplos del anillo heterobícíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido de la presente invención incluyen un anillo heterobícíclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados 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 heterocicililoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicililcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxi-carbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxi-carbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicililcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicililtio, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo mono o di-alcanoil-amino, un grupo mono o di-alcoxycarbonilamino, un grupo mono o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterocicililsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterocicililsulfonilo, en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

55 Los ejemplos del anillo bencénico opcionalmente sustituido de la presente invención incluyen un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, 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 heterocicililoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicililcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicililcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicililtio, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo mono o di-alcanoil-amino, un grupo mono o di-alcoxycarbonilamino, un grupo mono o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterocicililsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo heterocicililsulfonilo, en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclicarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliiltio, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo mono o di-alcanoilamino, un grupo mono o di-alcoxicarbonilamino, un grupo mono o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclicsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclicsulfonilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxo, y un grupo alquenileno en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

Por otra parte, los ejemplos del anillo bencénico opcionalmente sustituido incluyen un anillo bencénico sustituido con un grupo alquilenilo para formar un carbociclo anelado junto con los átomos de carbono a los que están fijados, y también incluye un anillo bencénico sustituido con un grupo alquenileno para formar un carbociclo anelado tal como un anillo bencénico condensado junto con los átomos de carbono a los que están fijados.

Los ejemplos preferentes del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, 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 di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclico, y un grupo oxo.

Los ejemplos preferentes del anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobíciclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, 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 di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclico, y un grupo oxo.

Los ejemplos preferentes del anillo bencénico opcionalmente sustituido incluyen un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclico, un grupo alquilenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxo, y un grupo alquenileno.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, 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 alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclico, y un grupo oxo; el anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobíciclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, 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 alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo

alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

5 el anillo bencénico opcionalmente sustituido es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo

10 alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alqueno, y un grupo alqueno; en el que cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobicíclico condensado insaturado y el anillo bencénico pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3

15 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alqueno, un grupo alquendioxo, un grupo oxo, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo.

20 En una forma de realización preferente, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-

25 alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; el anillo heterobicíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobicíclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo

30 alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y el anillo bencénico opcionalmente sustituido es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo mono o di-

35 alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo alqueno, y un grupo alqueno; en el que cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobicíclico condensado insaturado y el anillo bencénico pueden estar sustituidos adicionalmente por 1-3

40 sustituyentes, seleccionados 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 alcanoilo, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquendioxo, un grupo alqueno, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo.

45 En otra forma de realización preferente, (1) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-

50 alquilcarbamoilo, 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 B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobicíclico condensado insaturado, o un anillo bencénico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-

60 alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alqueno, y un grupo alqueno; (2) el anillo A es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo

65

5 cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo, y un grupo alquilenilo, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico condensado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo oxo; o

10 (3) el anillo A es un anillo heterobícíclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo oxo, y

25 El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobícíclico condensado insaturado, o un anillo bencénico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsufonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo oxo;

30 en el que cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo A y el anillo B puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxo, un grupo alquilenoxo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo.

40 En una forma de realización más preferente de la presente invención, el anillo A y el anillo B son

(1) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo oxo, y el anillo B es (a) un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; o (c) un anillo heterobícíclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior;

65 (2) el anillo A es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, o un grupo

alqueniлено inferior, y el anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenil-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, o un grupo carbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior o un grupo carbamoilo; (b) un anillo heterobicclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; o

(3) el anillo A es un anillo heterobicclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo oxo, y el anillo B es (a) un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; o (c) un anillo heterobicclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono o di-alquilamino inferior.

En otra forma de realización más preferente, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X que está en la posición 1, el anillo A es un anillo bencénico que está sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, y un grupo alqueniлено inferior, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicclico condensado insaturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo halo-alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo halo-alcoxi fenilo inferior, un grupo alquilendioxifenilo inferior, un grupo alquilenoxifenilo inferior, un grupo mono o di-alquilaminofenilo inferior, un grupo carbamoil fenilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilfenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior, un grupo mono o di-alquilaminoheterociclilo inferior, un grupo carbamoilheterociclilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior.

En otra forma de realización más preferente, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X que está en la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados 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 bencénico que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo halo-alquilfenilo 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 preferente, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X que está en la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados 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 heterobíciclico condensado insaturado, cada uno de los cuales puede ser sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo halo-alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo halo-alcoxifenilo 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 preferente de la presente invención, X es un átomo de carbono e Y es -CH₂-.

Además, en otra forma de realización preferente, el anillo A y anillo B son:

(1) el anillo A es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo fenilo, y un grupo alquilenilo inferior, y

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobíciclico condensado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, o un grupo carbamoilo; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior o un grupo carbamoilo; y un grupo oxo,

(2) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por 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 bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo alquilenilo inferior,

(3) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por 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 heterobíciclico condensado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo oxo;

(4) el anillo A es un anillo heterobíciclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por 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 bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por 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 halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo

heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo alquileo inferior, o (5) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por 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 condensado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo oxo.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, Y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X que está en la posición 1, el anillo A es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por 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 condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior; y un grupo oxo.

En otra forma de realización más preferente de la presente invención, Y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X que está en la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior; y un grupo alquileo inferior.

Los ejemplos preferentes del anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más concretamente, los preferentes son furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina, y tiazol. El anillo heterobicíclico condensado insaturado preferente incluye un anillo heterocíclico condensado insaturado de 9 ó 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más concretamente, resultan preferentes indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno, y dihidroisoquinolina.

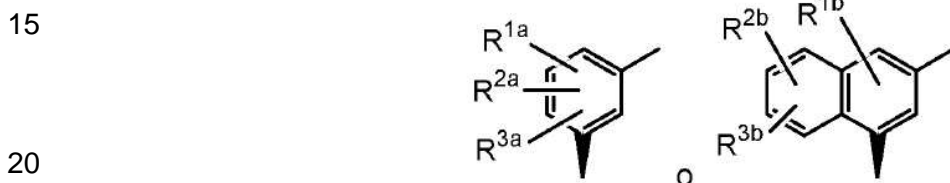
En una forma de realización más preferente de la presente invención, el anillo A es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo fenilo, y el anillo B es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de tiofeno, furano, benzofurano, benzotiofeno, y benzotiazol, en el que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi 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 preferente, Y es $-CH_2-$, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico condensado insaturado seleccionado del grupo que consiste de tiofeno, dihidroisoquinolina, dihidroisoxazol, triazol, pirazol, dihidropiridina, dihidroindol, indol, indazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, y una isoindolina, en el que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo bencénico que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del

siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo-alcoxi inferior.

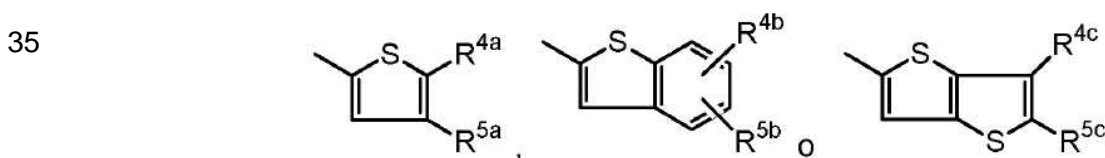
5 En una forma de realización preferente adicional de la presente invención, el anillo A es un anillo bencénico que está sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y el anillo B es un grupo tienilo que está sustituido por un grupo fenilo o un grupo heterociclilo en el que dicho grupo fenilo y grupo heterociclilo está sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo-alcoxi inferior.

10 Además, en otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferentes del compuesto de fórmula I incluyen un compuesto en el que el anillo A es



25 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 hidroxilo, 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 di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinito, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo fenilsulfonilo, y

30 el anillo B es



45 en el que R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; 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 di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinito; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilendioxo, un grupo alquilenoxi, un grupo mono o di-alquilamino, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo alquileo; y

50 R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} y R^{5c} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; 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 di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinito; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo metilendioxo, un grupo etilendioxo, o un grupo mono o di-alquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

65

Resulta más preferente 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 halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo fenilo;

5 R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenil-alquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo alquileno inferior; y

10 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 halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo halo-alcoxi inferior.

15 Resulta más preferente un compuesto en el que el anillo B es



25 en el que R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior, y

30 R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo alquileno inferior.

35 Resulta más preferente un compuesto en el que el anillo A es



45 en el 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



60 en el que R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior, y R^{5a} es un átomo de hidrógeno, e Y es $-CH_2-$.

65 En una forma de realización más preferente, R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un

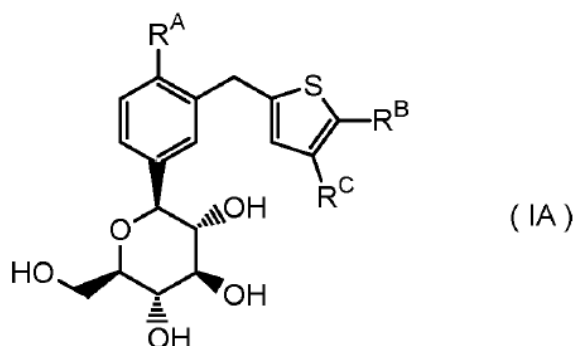
grupo halo-alcoxi inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior.

5 En otra forma de realización preferente de la presente invención, un compuesto preferente puede representarse mediante la siguiente fórmula IA:

10

15

20



25

30

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 por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; y R^C es un átomo de hidrógeno; o R^B y R^C en conjunto son un anillo bencénico condensado que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior.

35

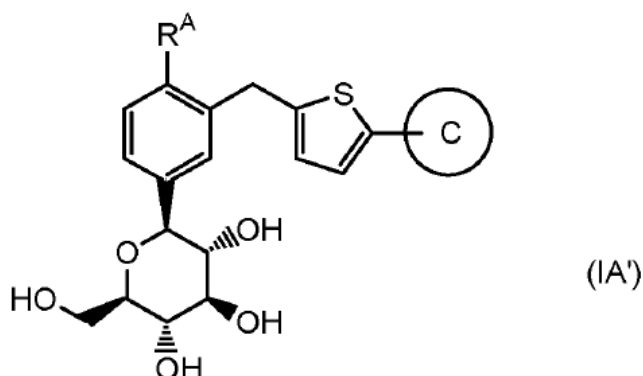
40

En una forma de realización preferente, 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 por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior. La estructura química de tales compuestos está representada por la siguiente fórmula (IA'):

45

50

55



60

65

en la que R^A es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior, el anillo C es un grupo fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un

grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior.

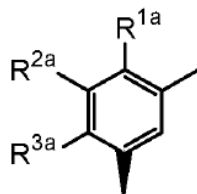
En una forma de realización más preferente, el anillo C es un grupo fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, y un grupo mono o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo-alcoxi inferior.

Entre ellos, resulta preferente un compuesto en el que el anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior.

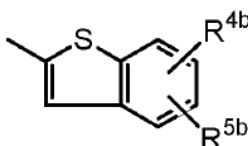
Un grupo heterociclilo preferente incluye un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterociclilo de 9 ó 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Concretamente, resultan preferentes un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrazolilo y un grupo oxazolilo.

En una forma de realización preferente adicional, el anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un grupo piridilo sustituido por un átomo de halógeno.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, resulta preferente un compuesto en el que el anillo A es

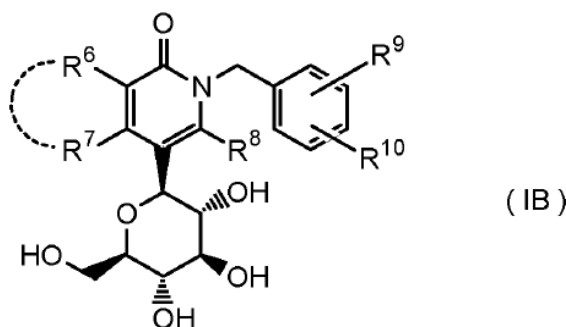


en el que R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el anillo B es

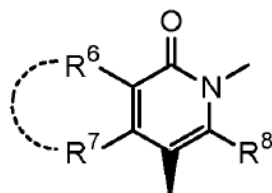


en el que R^{4b} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo halo-alcoxi inferior.

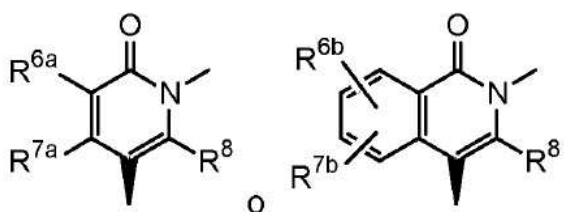
En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferentes del compuesto I incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula IB:



en el que R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, 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 di-alquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo; y un grupo representado por:

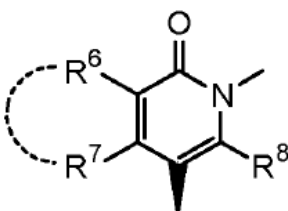


es



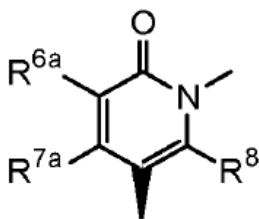
en el que R^{6a} y R^{7a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo 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 di-alquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, 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.

Entre los compuestos representados por la fórmula IB, resulta más preferente 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 hidroxil-alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo halo-alcoxi inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, y un grupo representado por:



Es

5

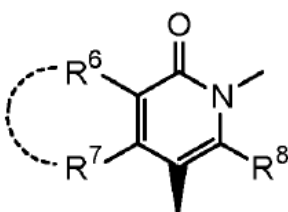


10

en el 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 hidroxil-alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo halo-alcoxi inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, o un grupo representado por:

15

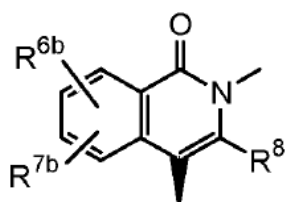
20



25

es

30



35

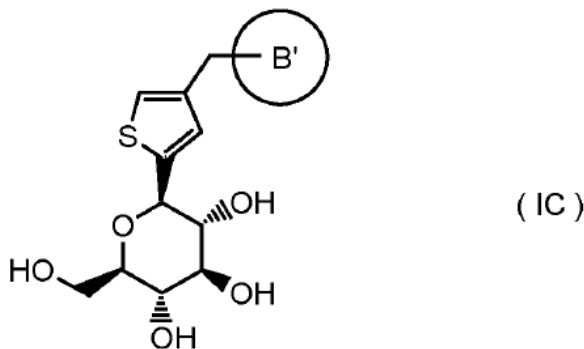
40

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

45

En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferentes del compuesto I incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula IC:

50



55

60

en la que el anillo B' es un anillo bencénico opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobiccíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido.

65

Los ejemplos preferentes del anillo B' incluyen un anillo bencénico y un anillo heterocíclico, pudiendo tener ambos un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente

5 sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcanoilo inferior; un grupo mono o di-alquilamino inferior; un grupo alcoxycarbonilo inferior; un grupo carbamoilo; un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcanoilo inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcanoilo inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono o di-alquilcarbamoilo inferior; un grupo alquileo; y un grupo oxo.

15 Los ejemplos más preferentes de anillo B' incluyen un anillo bencénico que puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo mono o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno.

20 El compuesto preferente que puede prepararse según el proceso de la presente invención puede seleccionarse del siguiente grupo:

25 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-tienil-metil)benceno;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno;
 30 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;
 35 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;
 40 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.

Los compuestos especialmente preferentes que pueden prepararse según el proceso de la presente invención incluyen:

45 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 50 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 55 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;
 y 1-(β-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

65

	AcOEt	= acetato de etilo
	CPME	= ciclopentil metil éter
5	DI (agua)	= desionizada (agua)
	DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
	HPLC	= cromatografía de líquidos a alta presión
	IPA	= alcohol isopropílico
	2-Me-THF	= 2-metil-tetrahidrofurano
10	MPLC	= cromatografía de líquidos a presión media
	MTBE	= metil-t-butil éter
	n-BuLi	= n-butil-litio
	n-Bu ₂ O	= di-(n-butil) éter
	Pd/C	= paladio sobre carbono
15	Pd(OAc) ₂ /Et ₃ SiH	= acetato de paladio y trietilsilano
	RaNi	= níquel RANEY® (aleación de aluminio y níquel)
	RBF	= matraz de fondo redondo
	TEA	= trietilamina
	THF	= tetrahidrofurano
20	TMEDA	= tetrametiletilendiamina
	TMS	= trimetilsililo
	TMSBr	= bromuro de trimetilsililo
	TMSCH ₂	= trimetilsililo-CH ₂ -

25 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**forma aislada**" se refiere a que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema de disolventes o medio biológico. En una forma de realización, el producto preparado según el proceso descrito en el presente documento (más concretamente, un compuesto de fórmula (I), preferentemente un compuesto de fórmula (I-S) o un compuesto de fórmula (I-K)) se prepara como forma aislada.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**esencialmente puro**" se refiere a que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es inferior a aproximadamente un 5 por ciento en moles, preferentemente inferior a aproximadamente un 2 por ciento en moles, más preferentemente, inferior a aproximadamente un 0,5 por ciento en moles, lo más preferentemente, inferior a aproximadamente un 0,1 por ciento en moles.

35 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) es esencialmente puro. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en el que el compuesto de fórmula (I-S) es esencialmente puro. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-K), en el que el compuesto de fórmula (I-K) es esencialmente puro.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**esencialmente libre de una(s) forma(s) salina(s) correspondiente(s)**" cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I) se refiere a que el porcentaje en moles de la(s) forma(s) salina(s) correspondiente(s) en la base aislada de fórmula (I) es inferior a aproximadamente un 5 por ciento en moles, preferentemente inferior a aproximadamente un 2 por ciento en moles, más preferentemente, inferior a aproximadamente un 0,5 por ciento en moles, lo más preferentemente inferior a aproximadamente un 0,1 por ciento en moles.

45 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) está esencialmente libre de las formas de sal correspondientes. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en el que el compuesto de fórmula (I-S) está esencialmente libre de las formas de sal correspondientes. En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-K), en el que el compuesto de fórmula (I-K) está esencialmente libre de las formas de sal correspondientes.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluyen la gestión y el cuidado de un sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) a fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**prevención**" incluye (a) la reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) la reducción de la gravedad de uno o más

síntomas; (c) el retardo o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retardo o la evitación del desarrollo de la enfermedad o afección.

5 Un experto en la materia reconocerá que cuando la presente divulgación se refiere a métodos de prevención, un sujeto que la necesita (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que haya experimentado o presentado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir. Además, un sujeto que lo necesita puede ser adicionalmente un sujeto (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que no haya presentado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir, pero que un médico, clínico u otro profesional de la medicina considera que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, puede considerarse que el sujeto corre el riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por tanto que necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluido, pero no limitado a, los antecedentes familiares, la predisposición, la coexistencia (comorbilidad) de trastornos o afecciones, pruebas genéticas, y similares.

10 El término "**sujeto**" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que haya sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

15 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención presenta una excelente actividad inhibidora frente al transportador de glucosa dependiente de sodio, y un excelente efecto de disminución de la glucosa en sangre. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil para tratar o retardar el avance o la aparición de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, el retardo de la cicatrización, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, los niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, los niveles sanguíneos elevados de glicerol, la hiperlipidemia, la obesidad, la hipertrigliceridemia, el Síndrome X, las complicaciones diabéticas, la aterosclerosis o la hipertensión. En particular, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), las complicaciones diabéticas (tales como la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética) o la obesidad, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

30 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o parenteral, y puede utilizarse en forma de preparación farmacéutica adecuada. La preparación farmacéutica adecuada para la administración oral incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones en solución, preparaciones en suspensión, o preparaciones de emulsión, etc. Una preparación farmacéutica adecuada para la administración parenteral incluye, por ejemplo, supositorios; preparaciones para inyección y preparaciones para goteo intravenoso utilizando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; o preparaciones para inhalación.

35 La posología del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar según las vías de administración, la edad, el peso corporal, el estado de un paciente, o el tipo y gravedad de una enfermedad a tratar, y suele estar en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01 mg/kg/día y 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferentemente en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferentemente en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

40 El compuesto de fórmula I puede utilizarse, en caso necesario, en combinación con uno o más de otros antidiabéticos, uno o más agentes para tratar las complicaciones diabéticas, y/o uno o más agentes para el tratamiento de otras enfermedades. El compuesto de la presente invención y estos otros agentes pueden administrarse en la misma forma farmacéutica, o en una forma farmacéutica oral distinta o mediante inyección.

45 Los otros antidiabéticos incluyen, por ejemplo, antidiabéticos o antihiper glucémicos incluidos la insulina, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, u otros antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT, y pueden utilizarse preferentemente 1, 2, 3 ó 4 de estos otros antidiabéticos. Los ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas de PPAR γ (por ejemplo, compuestos de tiazolidindiona), agonistas dobles de PPAR α/γ ,

inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida, y/compuestos de nateglinida, e insulina, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), inhibidores de PTP1 B, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, moduladores de RXR, y/o inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa.

5 Los agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, un agente antiobesidad, un antihipertensor, un antiplaquetario, un antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidémico.

10 Los inhibidores de SGLT de fórmula I pueden utilizarse en combinación con agentes para el tratamiento de las complicaciones diabéticas, en caso necesario. Estos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de PKC y/o inhibidores de ACE.

La posología de esos agentes puede variar según la edad, el peso corporal, y el estado de los pacientes, y las vías de administración, las formas farmacéuticas, etc.

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

20 Un experto en la materia reconocerá que, cuando no se especifique otra cosa, la(s) etapa(s) de reacción se realiza(n) en condiciones adecuadas, según métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

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

35 Los ejemplos de bases, temperaturas de reacción, disolventes adecuados, y otros parámetros y componentes de la reacción se proporcionan en las siguientes descripciones detalladas del presente documento. Un experto en la materia reconocerá que la inclusión de dichos ejemplos no pretende ser, y no debe interpretarse como, limitativa en modo alguno de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

40 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se mencionan como un intervalo entre aproximadamente una cantidad X y aproximadamente una cantidad Y. Se entiende que cuando se menciona un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye todo el intervalo entre aproximadamente una cantidad X hasta aproximadamente una cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

45 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que se utilice explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende referirse al valor real proporcionado, y también pretende referirse a la aproximación a dicho valor proporcionado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia en la materia, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor proporcionado.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo saliente**" se refiere a un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, tosilato, y similares, preferentemente el grupo saliente es un halógeno, tal como Br, Cl o I.

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

60 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" se refiere a un grupo que puede fijarse a un átomo de nitrógeno para evitar que dicho átomo de nitrógeno participe en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - que contienen grupos de fórmula

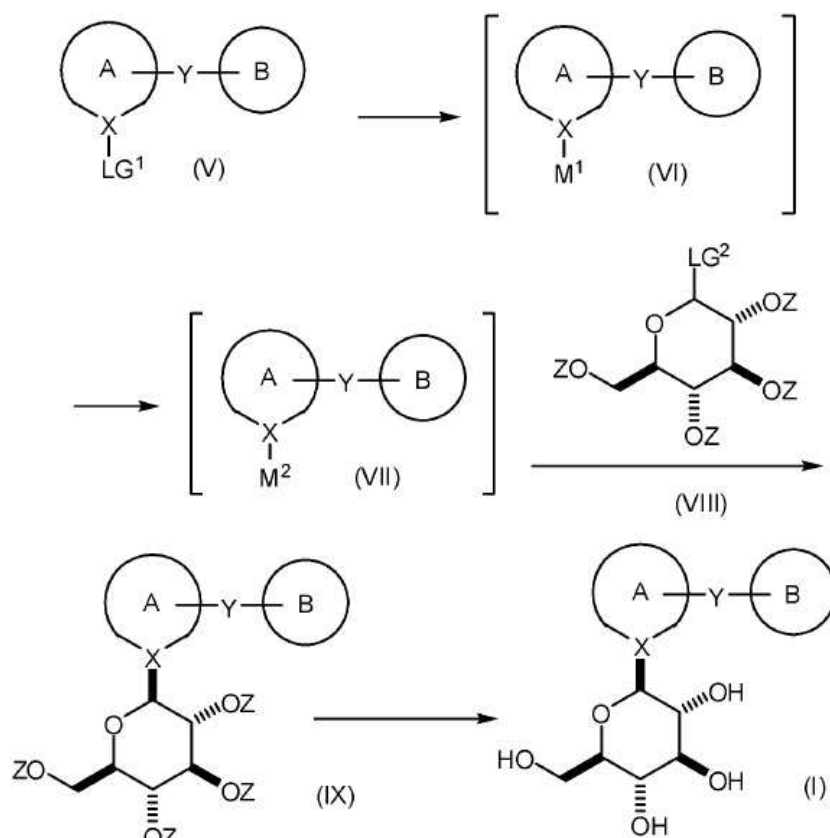
-C(O)O-R en los que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - que contienen grupos de fórmula -C(O)-R' en los que R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - que contienen grupos de fórmula -SO₂-R" en los que R" es, por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Pueden encontrarse otros grupos protectores de nitrógeno adecuados en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo protector de oxígeno**" se refiere a un grupo que puede fijarse a un átomo de oxígeno para evitar que dicho átomo de oxígeno participe en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Pueden encontrarse otros grupos protectores de oxígeno adecuados en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

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

Un experto en la materia reconocerá que en cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, los sustituyentes reactivos en los compuestos de fórmula (I), tales como los grupos hidroxilo, los grupos oxo, los grupos carboxi, y similares, preferentemente se protegen y posteriormente se desprotegen, según métodos conocidos, en puntos adecuados a lo largo de la ruta de síntesis.

La presente invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) como se esboza en el siguiente Esquema 1.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), en el que LG^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, yodo, y similares, preferentemente LG^1 es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con una mezcla de una sal de cinc adecuadamente seleccionada, tal como dibromuro de cinc ($ZnBr_2$), diyoduro de cinc (ZnI_2), ditriflato de cinc, y similares, preferentemente $ZnBr_2$; o con un complejo amínico de haluro de cinc tal como el complejo piridina-bromuro de cinc, el complejo N-metilmorfolina-bromuro de cinc, y similares; en el que la sal de cinc o el complejo amínico de haluro de cinc está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,33 y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,33 y aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares; y un reactivo de organolitio adecuadamente seleccionado tal como trimetilsililmetil-litio, n-hexil-litio, sec-butil-litio, n-butil-litio, t-butil-litio, metil-litio, y similares, preferentemente n-hexil-litio o n-butil-litio; en el que el reactivo de organolitio está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,0 equivalentes molares, preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en un primer disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferentemente tolueno; preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente temperatura ambiente; más preferentemente a aproximadamente $0^\circ C$; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI), en el que M^1 es litio y la sal de cinc. Preferentemente, el compuesto de fórmula (VI) no se aísla.

En una forma de realización de la presente invención, la sal de cinc es $ZnBr_2$ y el reactivo de organolitio es n-butil-litio. En otra forma de realización de la presente invención, la relación molar entre la sal de cinc y el reactivo de organolitio es de aproximadamente 1:2. En otra forma de realización de la presente invención, la sal de cinc y el reactivo de organolitio se mezclan previamente; preferentemente durante un período de tiempo en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 horas.

Se ha descubierto que (a) mezclar previamente la sal de cinc y el reactivo de organolitio y (b) añadir el compuesto de fórmula (V) a la sal de cinc y el reactivo de organolitio previamente mezclados, mejora las condiciones de reacción para elaborar el compuesto de fórmula (VII). Más concretamente, el uso de la mezcla de sal de cinc y reactivo de organolitio previamente mezclados permite la preparación del compuesto de fórmula (VI) a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$. Resulta preferente la temperatura más alta, en particular para la fabricación a gran escala. Además, el uso de la mezcla de sal de cinc y reactivo de organolitio previamente mezclados da como resultado la mejora del rendimiento del compuesto de fórmula (IX).

A la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y la sal de cinc se incorpora un primer disolvente etérico adecuadamente seleccionado tal como éter dietílico, éter diisopropílico, di-n-butil éter, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, preferentemente di-n-butil éter o ciclopentil metil éter; en el que el primer disolvente etérico está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% en volumen (con respecto al volumen total del primer disolvente hidrocarburo y el primer disolvente etérico), o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 7% y aproximadamente un 10%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; más preferentemente, en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 8% y aproximadamente un 9%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; (para minimizar la formación de un subproducto no deseado, más concretamente para minimizar la formación del compuesto de fórmula (U))



para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII), en el que M^2 es una especie de cinc reactiva correspondiente, compuesto que no se aísla.

Se teoriza que cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es $ZnBr_2$, en el compuesto de fórmula (VII) M^2 puede incluir $ZnBr$; cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es ZnI_2 , en el compuesto de fórmula (VII) M^2 puede incluir ZnI ; cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es ditriflato de cinc, en el compuesto de fórmula (VII) M^2 puede incluir triflato de cinc. En este momento, el producto intermedio de fórmula (VII) no se ha aislado ni caracterizado totalmente (en particular, en cuanto a la identidad del grupo M^2).

También se tiene la teoría de que incorporar el primer disolvente etérico adecuadamente seleccionado a la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y la sal de cinc, preferentemente bromuro de cinc, da como resultado la quelación de la sal de cinc. A continuación, el bromuro de cinc quelado reacciona con el compuesto de fórmula (VI) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) adecuadamente sustituido, en el que LG^2 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferentemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, acetilo, propionilo, y similares, preferentemente, cada grupo protector Z es el mismo, más preferentemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII) está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico adecuadamente seleccionado y un segundo disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, en el que el segundo disolvente etérico es, por ejemplo, éter dietílico, di-n-butil éter, MTBE, 2-metil-THF, éter di-isopropílico, ciclopentil metil éter, y similares, preferentemente di-n-butil éter o ciclopentil metil éter; y en el que el segundo disolvente hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferentemente tolueno; (en una forma de realización, el segundo disolvente etérico y el segundo disolvente hidrocarburo son los mismos que el primer disolvente etérico y el primer disolvente hidrocarburo, respectivamente); a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 95°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX).

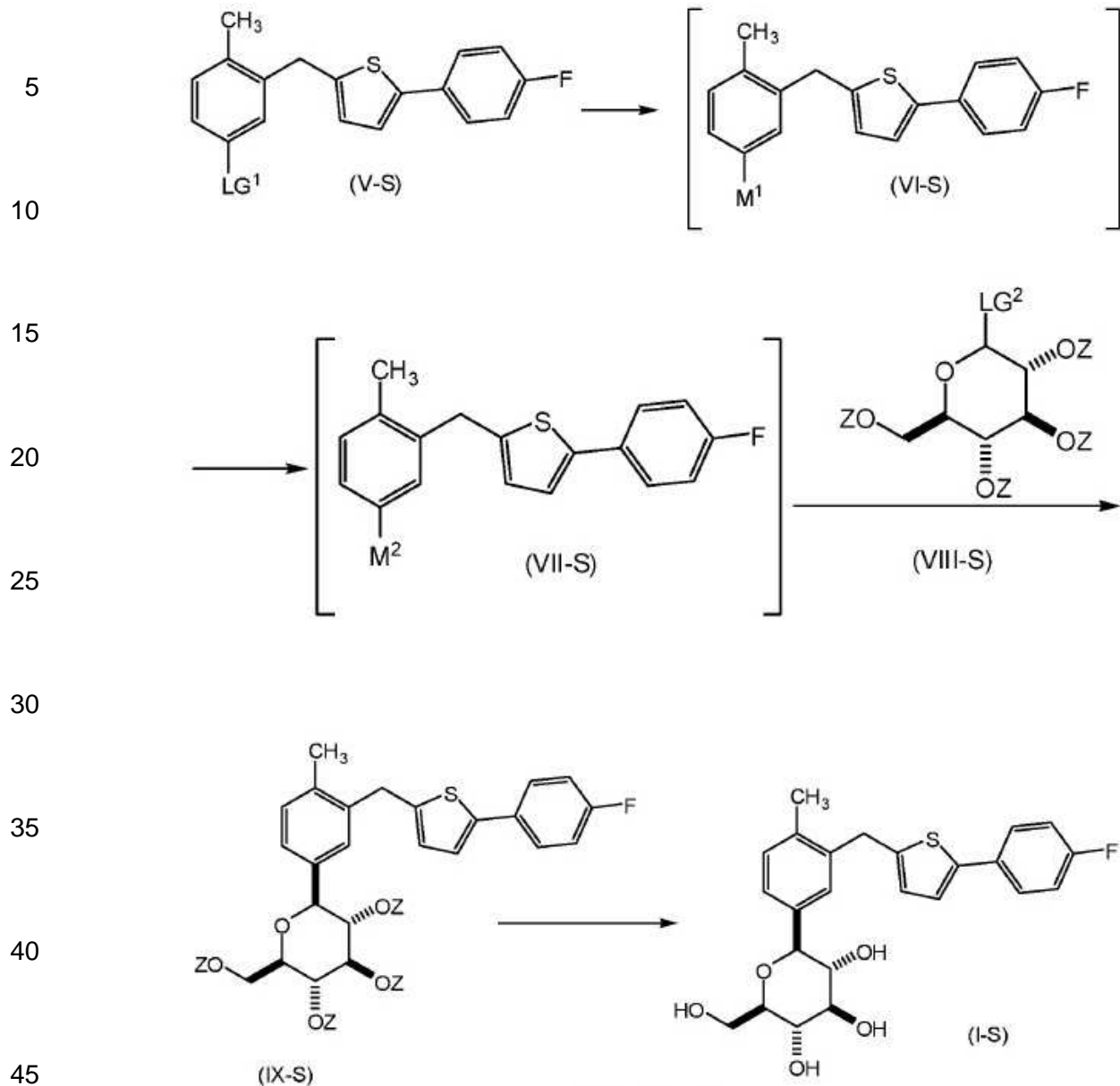
Preferentemente, el compuesto de fórmula (VIII), como una solución en un segundo disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, más preferentemente un segundo hidrocarburo aromático adecuadamente seleccionado, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, más preferentemente, tolueno; se añade a una solución del compuesto de fórmula (VII) en un segundo disolvente etérico adecuadamente seleccionado distinto de THF, tal como éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 2-metil-THF, MTBE, ciclopentil metil éter (CPME), di-n-butil éter, y similares, más preferentemente CPME o di-(n-butil) éter, más preferentemente, di-(n-butil) éter. Preferentemente, la mezcla de disolventes final está presente en una relación en volumen de segundo disolvente etérico:segundo disolvente hidrocarburo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.

El compuesto de fórmula (IX) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, cuando cada Z es pivaloilo, el compuesto de fórmula (IX) puede desprotegerse por reacción con una base de hidróxido o alcóxido adecuadamente seleccionada tal como metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de litio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

Un experto en la materia reconocerá que, dependiendo del grupo protector particular Z, pueden utilizarse otros reactivos en la etapa de desprotección, incluidos, pero no limitados a, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, un ácido adecuadamente seleccionado, una base adecuadamente seleccionada, fluoruro, y similares.

El compuesto de fórmula (I) se aísla preferentemente según métodos conocidos, por ejemplo mediante extracción, filtración o cromatografía en columna. El compuesto de fórmula (I) se purifica preferentemente además según métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-S), como se esboza en el siguiente Esquema 2.



Esquema 2

50 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (V-S) adecuadamente sustituido, en el que LG¹ es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, yodo, y similares, preferentemente LG¹ es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con una mezcla de una sal de cinc adecuadamente seleccionada, tal como dibromuro de cinc (ZnBr₂), diioduro de cinc (ZnI₂), ditriflato de cinc, y similares, preferentemente ZnBr₂; o con un complejo amínico de haluro de cinc tal como el complejo piridina-bromuro de cinc, el complejo N-metil morfina-bromuro de cinc, y similares; en el que la sal de cinc o el complejo amínico de haluro de cinc está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,33 y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,33 y aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares; y un reactivo de organolitio adecuadamente seleccionado tal como trimetilsililmetil-litio, n-hexil-litio, sec-butil-litio, n-butil-litio, t-butil-litio, metil-litio, y similares, preferentemente n-hexil-litio o n-butil-litio; en el que el reactivo de organolitio está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,0 equivalentes molares, preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en un primer disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferentemente tolueno; preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente temperatura ambiente;

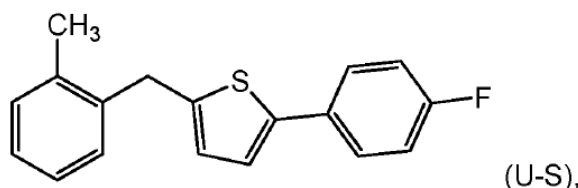
más preferentemente a aproximadamente 0°C; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI-S), en el que M^1 es litio, y la sal de cinc. Preferentemente, el compuesto de fórmula (VI-S) no se aísla.

5 En una forma de realización de la presente invención, la sal de cinc es $ZnBr_2$ y el reactivo de organolitio es n-butil-litio. En otra forma de realización de la presente invención, la relación molar entre la sal de cinc y el reactivo de organolitio es de aproximadamente 1:2. En otra forma de realización de la presente invención, la sal de cinc y el reactivo de organolitio se mezclan previamente; preferentemente durante un período de tiempo en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 horas.

10 Se ha descubierto que (a) mezclar previamente la sal de cinc y el reactivo de organolitio (b) añadir el compuesto de fórmula (V-S) a la sal de cinc y el reactivo de organolitio previamente mezclados, mejora las condiciones de reacción para elaborar el compuesto de fórmula (VII-S). Más concretamente, el uso de la solución de sal de cinc y reactivo de organolitio previamente mezclados permite la preparación del compuesto de fórmula (VI-S) a una temperatura de aproximadamente 0°C. Resulta preferente la temperatura más alta, en particular para la
15 fabricación a gran escala. Además, el uso de la mezcla de sal de cinc y reactivo de organolitio previamente mezclados da como resultado la mejora del rendimiento del compuesto de fórmula (IX-S).

A la mezcla del compuesto de fórmula (VI-S) y la sal de cinc se incorpora un primer disolvente etérico adecuadamente seleccionado tal como éter dietílico, éter diisopropílico, di-n-butil éter, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, preferentemente di-n-butil éter o ciclopentil metil éter; en el que el primer disolvente etérico está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% en volumen (con respecto al volumen total del primer disolvente hidrocarburo y el primer disolvente etérico), o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 7% y aproximadamente un 10%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; más
25 preferentemente, en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 8% y aproximadamente un 9%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; (para minimizar la formación de un subproducto no deseado, más concretamente para minimizar la formación del compuesto de fórmula (U-S)

30



35

40 también conocido como 2-(4-fluorofenil)-5-(2-metilbencil)tiofeno); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-S), en el que M^2 es una especie de cinc reactiva correspondiente, compuesto que no se aísla.

45 Se tiene la teoría de que, cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es $ZnBr_2$, en el compuesto de fórmula (VII-S) M^2 puede incluir $ZnBr$; cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es ZnI_2 , en el compuesto de fórmula (VII-S) M^2 puede incluir ZnI ; cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es ditriflato de cinc, en el compuesto de fórmula (VII-S) M^2 puede incluir triflato de cinc. En este momento, el producto intermedio de fórmula (VII) no se ha aislado ni caracterizado totalmente (en particular, en cuanto a la identidad del grupo M^2).

50 También se tiene la teoría de que incorporar el primer disolvente etérico adecuadamente seleccionado a la mezcla del compuesto de fórmula (VI-S) y la sal de cinc, preferentemente bromuro de cinc, da como resultado la quelación de la sal de cinc. A continuación, el bromuro de cinc quelado reacciona con el compuesto de fórmula (VI-S) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-S).

55 El compuesto de fórmula (VII-S) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII-S) adecuadamente sustituido, en el que LG^2 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferentemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, acetilo, propionilo, y similares; preferentemente, cada grupo protector Z es el mismo, más
60 preferentemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferentemente
65 en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico adecuadamente seleccionado y un segundo disolvente hidrocarburo

adecuadamente seleccionado, en el que el segundo disolvente etérico es, por ejemplo, éter dietílico, di-n-butil éter, MTBE, 2-Me-THF, ciclopentil metil éter, éter di-isopropílico, y similares, preferentemente di-n-butil éter o ciclopentil metil éter; y en el que el segundo disolvente hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferentemente tolueno; (en una forma de realización, el segundo disolvente etérico y el segundo disolvente hidrocarburo son los mismos que el primer disolvente etérico y el primer disolvente hidrocarburo, respectivamente); a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 95°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-S).

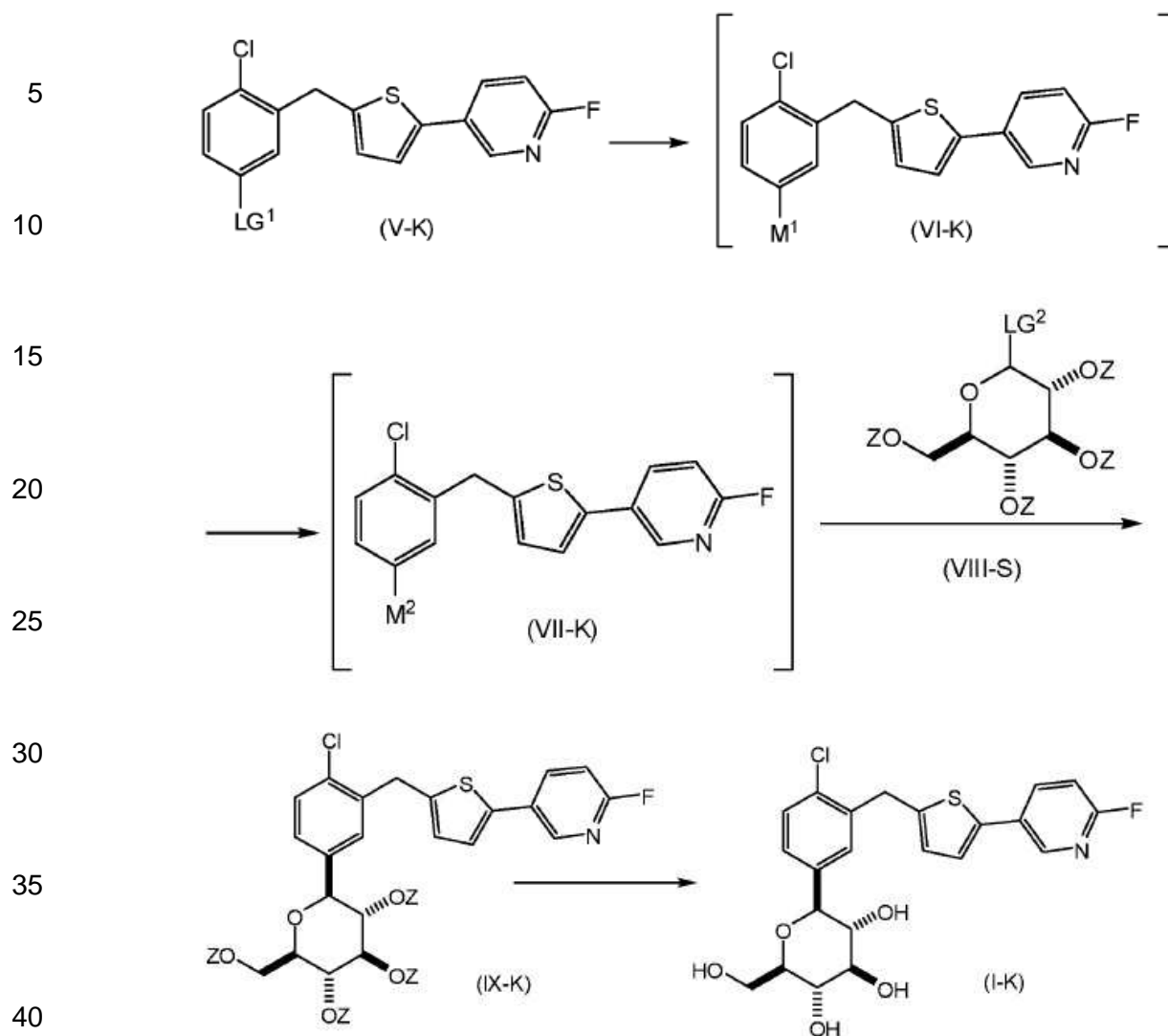
Preferentemente, el compuesto de fórmula (VIII-S), como una solución en un segundo disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, más preferentemente un segundo hidrocarburo aromático adecuadamente seleccionado, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, más preferentemente, tolueno; se añade a una solución del compuesto de fórmula (VII) en un segundo disolvente etérico adecuadamente seleccionado distinto de THF, tal como éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 2-metil-THF, MTBE, ciclopentil metil éter (CPME), di-n-butil éter, y similares, más preferentemente CPME o di-(n-butil) éter, más preferentemente di-(n-butil) éter. Preferentemente, la mezcla de disolventes final está presente en una relación en volumen de segundo disolvente etérico:segundo disolvente hidrocarburo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3 .

El compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-S). Por ejemplo, cuando cada Z es pivaloilo, el compuesto de fórmula (IX-S) puede desprotegerse por reacción con una base de hidróxido o alcóxido adecuadamente seleccionada tal como metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de litio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-S).

Un experto en la materia reconocerá que, dependiendo del grupo protector particular Z, pueden utilizarse otros reactivos en la etapa de desprotección, incluidos, pero no limitados a, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, un ácido adecuadamente seleccionado, una base adecuadamente seleccionada, fluoruro, y similares.

El compuesto de fórmula (I-S) se aísla preferentemente según métodos conocidos, por ejemplo mediante extracción, filtración o cromatografía en columna. El compuesto de fórmula (I-S) se purifica preferentemente además según métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I-K), como se esboza en el siguiente Esquema 3.



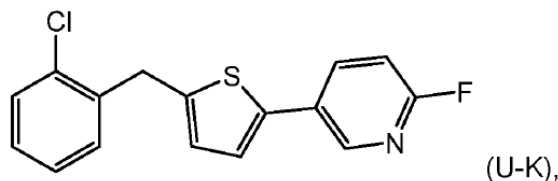
Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V-K), en el que LG¹ es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, yodo, y similares, preferentemente LG¹ es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con una mezcla de una sal de cinc adecuadamente seleccionada, tal como dibromuro de cinc (ZnBr₂), diyoduro de cinc (ZnI₂), ditriflato de cinc, y similares, preferentemente ZnBr₂; o con un complejo amínico de haluro de cinc tal como el complejo piridina-bromuro de cinc, el complejo N-metilmorfolina-bromuro de cinc, y similares; en el que la sal de cinc o el complejo amínico de haluro de cinc está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,33 y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,33 y aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares; y un reactivo de organolitio adecuadamente seleccionado tal como trimetilsililmetil-litio, n-hexil-litio, sec-butil-litio, n-butil-litio, t-butil-litio, metil-litio, y similares, preferentemente n-hexil-litio o n-butil-litio; en el que el reactivo de organolitio está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,0 equivalentes molares, preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en un primer disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferentemente tolueno; preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente temperatura ambiente; más preferentemente a aproximadamente 0°C; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI-K), en el que M¹ es litio, y la sal de cinc. Preferentemente, el compuesto de fórmula (VI-K) no se aísla.

En una forma de realización de la presente invención, la sal de cinc es $ZnBr_2$ y el reactivo de organolitio es n-butil-litio. En otra forma de realización de la presente invención, la relación molar entre la sal de cinc y el reactivo de organolitio es de aproximadamente 1:2. En otra forma de realización de la presente invención, la sal de cinc y el reactivo de organolitio se mezclan previamente; preferentemente durante un período de tiempo en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 horas.

Se ha descubierto que (a) mezclar previamente la sal de cinc y el reactivo de organolitio (b) añadir el compuesto de fórmula (V-K) a la sal de cinc y el reactivo de organolitio previamente mezclados, mejora las condiciones de reacción para elaborar el compuesto de fórmula (VII-K). Más concretamente, el uso de la solución de sal de cinc y reactivo de organolitio previamente mezclados permite la preparación del compuesto de fórmula (VI-K) a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$. Resulta preferente la temperatura más alta, en particular para la fabricación a gran escala. Además, el uso de la mezcla de sal de cinc y reactivo de organolitio previamente mezclados da como resultado la mejora del rendimiento del compuesto de fórmula (IX-K).

A la mezcla del compuesto de fórmula (VI-K) y la sal de cinc se incorpora un primer disolvente etérico adecuadamente seleccionado tal como éter dietílico, éter diisopropílico, di-n-butil éter, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, preferentemente di-n-butil éter o ciclopentil metil éter; en el que el primer disolvente etérico está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% en volumen (con respecto al volumen total del primer disolvente hidrocarburo y el primer disolvente etérico), o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 7% y aproximadamente un 10%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; más preferentemente, en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 8% y aproximadamente un 9%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; (para minimizar la formación de un subproducto no deseado, más concretamente para minimizar la formación del compuesto de fórmula (U-K)



también conocido como 5-(5-(2-clorobencil)tiofen-2-il)-2-fluoropiridina); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-K), en el que M^2 es una especie de cinc reactiva correspondiente, compuesto que no se aísla.

Se tiene la teoría de que, cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es $ZnBr_2$, en el compuesto de fórmula (VII-K) M^2 puede incluir $ZnBr$; cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es ZnI_2 , en el compuesto de fórmula (VII-K) M^2 puede incluir ZnI ; cuando la sal de cinc utilizada en la etapa de reacción anterior es ditriflato de cinc, en el compuesto de fórmula (VII-K) M^2 puede incluir triflato de cinc. En este momento, el producto intermedio de fórmula (VII-K) no se ha aislado ni caracterizado totalmente (en particular, en cuanto a la identidad del grupo M^2).

También se tiene la teoría de que incorporar el primer disolvente etérico adecuadamente seleccionado a la mezcla del compuesto de fórmula (VI-K) y la sal de cinc, preferentemente bromuro de cinc, da como resultado la quelación de la sal de cinc. A continuación, el bromuro de cinc quelado reacciona con el compuesto de fórmula (VI-K) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-K).

El compuesto de fórmula (VII-K) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII-S) adecuadamente sustituido, en el que LG^2 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferentemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, acetilo, propionilo, y similares; preferentemente, cada grupo protector Z es el mismo, más preferentemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII) está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferentemente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,25 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares; opcionalmente en una mezcla de un segundo disolvente etérico adecuadamente seleccionado y un segundo disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, en el que el segundo disolvente etérico es, por ejemplo, éter dietílico, di-n-butil éter, MTBE, 2-Me-THF, ciclopentil metil éter, y similares, preferentemente di-n-butil éter o ciclopentil metil éter; y en el que el segundo disolvente hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferentemente tolueno; (en una forma de realización, el segundo disolvente etérico y el segundo

5 disolvente hidrocarburo son los mismos que el primer disolvente etérico y el primer disolvente hidrocarburo, respectivamente); a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 95°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-K).

10 Preferentemente, el compuesto de fórmula (VIII-S), como una solución en un segundo disolvente hidrocarburo adecuadamente seleccionado, más preferentemente un segundo hidrocarburo aromático adecuadamente seleccionado, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, más preferentemente, tolueno; se añade a una solución del compuesto de fórmula (VII-K) en un segundo disolvente etérico adecuadamente seleccionado distinto de THF, tal como éter diisopropílico, 1,4-dioxano, 2-metil-THF, MTBE, ciclopentilo metil éter (CPME), di-n-butil éter, y similares, más preferentemente CPME o di-(n-butil) éter, más preferentemente di-(n-butil) éter. Preferentemente, la mezcla de disolventes final está presente en una relación en volumen de segundo disolvente etérico:segundo disolvente hidrocarburo de aproximadamente 1:1 a 15 aproximadamente 1:3.

20 El compuesto de fórmula (IX-K) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-K). Por ejemplo, cuando cada Z es pivaloilo, el compuesto de fórmula (IX-K) puede desprotegerse por reacción con una base de hidróxido o alcóxido adecuadamente seleccionada tal como metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de litio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-K).

25 Un experto en la materia reconocerá que, dependiendo del grupo protector particular Z, pueden utilizarse otros reactivos en la etapa de desprotección, incluidos, pero no limitados a, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, un ácido adecuadamente seleccionado, una base adecuadamente seleccionada, fluoruro, y similares.

30 El compuesto de fórmula (I-K) se aísla preferentemente según métodos conocidos, por ejemplo mediante extracción, filtración o cromatografía en columna. El compuesto de fórmula (I-K) se purifica preferentemente además según métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.

35 La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede adoptar gran diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes, estabilizadores, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden estar recubiertas con sustancias tales como azúcares o dotarse de recubrimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril, y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados. 45

50 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan íntimamente uno o más compuestos de la presente invención como principio activo con un vehículo farmacéutico según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, vehículo que puede adoptar gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad posológica oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden dotarse de recubrimiento de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para las preparaciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como facilitar la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión, vehículos líquidos apropiados, y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad posológica, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento pueden contener, por unidad posológica, por ejemplo, comprimido, cápsula, 65

5 polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y pueden darse a una posología de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Sin embargo, las posologías pueden variarse en función de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección tratada y el compuesto empleado. Puede aplicarse el uso de una administración diaria o una dosificación post-periódica.

10 Preferentemente, estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, suspensiones o soluciones parenterales estériles, descargas líquidas o aerosol de dosis medida, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez por semana o una vez al mes; por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes para formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes 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 disperso uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retarde su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para tales recubrimientos o capas entéricas, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

35 Las formas líquidas en las que las composiciones novedosas de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas 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. Los agentes de suspensión o dispersantes adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

45 Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención también pueden llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos tal como se definen en el presente 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 en el mismo; preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y puede componerse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporizada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

60 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, 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 para los expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de sistema de liberación transdérmica, la administración de la pauta será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta posológica.

65 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente principio activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes

5 adecuados; lubricantes, disgregantes y colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, 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 de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

10 Las formas líquidas incluyen agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa, y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

15 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla íntimamente un compuesto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento como principio activo con un vehículo farmacéutico según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, vehículo que puede adoptar gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados 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 of Great Britain.

20 Los métodos 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 *et al.*; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, volúmenes 1-2, editado por Avis *et al.*; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al.*; publicado por Marcel Dekker, Inc.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según pautas posológicas establecidas en la técnica siempre que sea necesario tratar los trastornos que se describen en el presente documento.

30 Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las posologías óptimas a administrar, y variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación, el modo de administración, y la evolución de la patología. Además, factores asociados con el paciente concreto en tratamiento, incluidos la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las posologías.

35 Un experto en la materia reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* utilizando modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un determinado trastorno.

40 Un experto en la materia reconocerá además que pueden llevarse a cabo ensayos clínicos en seres humanos, incluidos el primer ensayo en seres humanos, el estudio de determinación de la dosis y el estudio de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un determinado trastorno, según procesos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

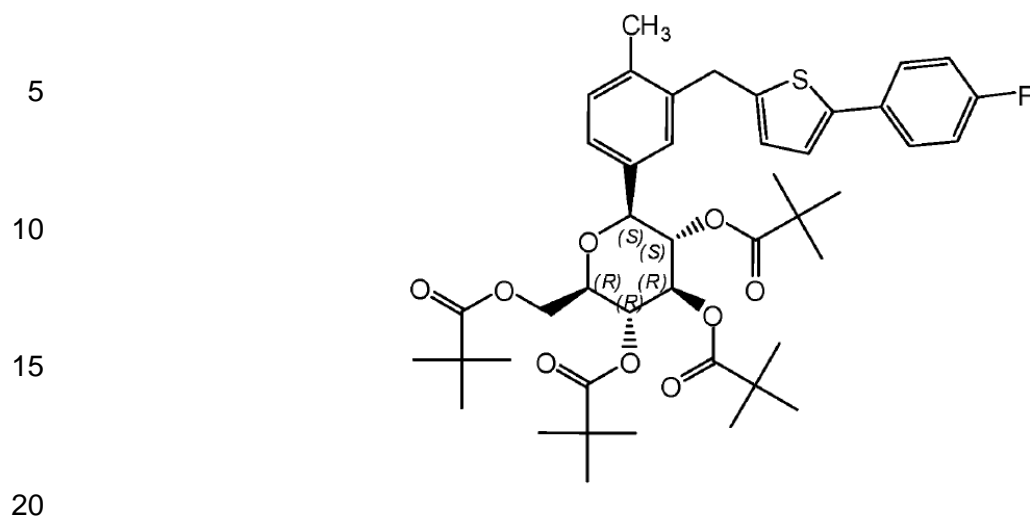
45 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no pretenden ni deben interpretarse que limitan en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente. En los siguientes ejemplos, algunos productos de síntesis aparecen como que han sido aislados como residuo. Un experto habitual en la materia entenderá que el término "**residuo**" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, una jarabe, y similares.

50 Ejemplo 1

55 Tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

60

65



25

30

35

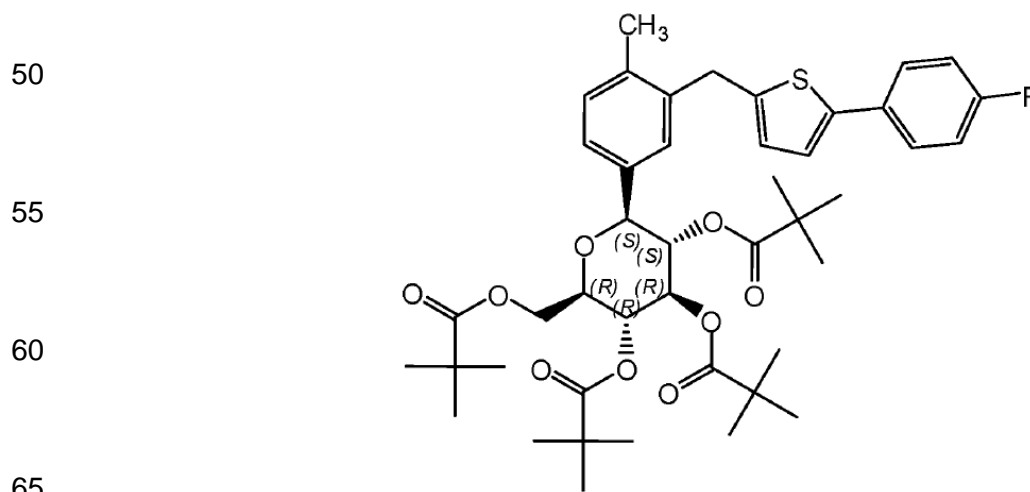
40

En un RBF de 250 ml con agitador mecánico, seco y en atmósfera de argón, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (22,20 mmoles; 9,06 g) en una mezcla de tolueno seco y desgasificado (37,00 ml; 32,23 g)/éter dietílico (37,00 ml; 26,24 g) a temperatura ambiente. Después de enfriar a -50°C (isopropanol + baño de hielo seco) con agitación energética, se añadió gota a gota a la mezcla heterogénea (trimetilsilil)metil-litio (1 M en pentano, 37,00 ml). 30 minutos después de finalizada la adición, se comprobó la conversión mediante muestreo y se añadió (trimetilsilil)metil-litio adicional, en caso necesario. Después de 15 minutos, se añadió en una sola porción dibromuro de cinc (22,20 mmoles; 5,00 g) (sólido extra seco de Aldrich) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 25°C durante 1 hora. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el éter dietílico y el pentano se evaporaron a presión reducida (400 mmHg) a 15°C. Por último, se añadió gota a gota durante 10 minutos α -D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (10,72 g, 18,50 mmoles) disuelto en tolueno desgasificado (18,50 ml) y la mezcla resultante se calentó a 75°C durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 100 ml) y acetato de etilo (150 ml). Después de 10 minutos de agitación, las 2 fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó posteriormente sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro. El aceite se purificó mediante MPLC (cartucho: 330 g de SiO₂, sistema disolvente: 95/5 a 85/15 de heptano/AcOEt) para producir el compuesto del título, tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un isómero individual. El espectro de ¹H RMN era coherente con los espectros de ¹H RMN anteriormente medidos para el compuesto del título.

Ejemplo 2

45

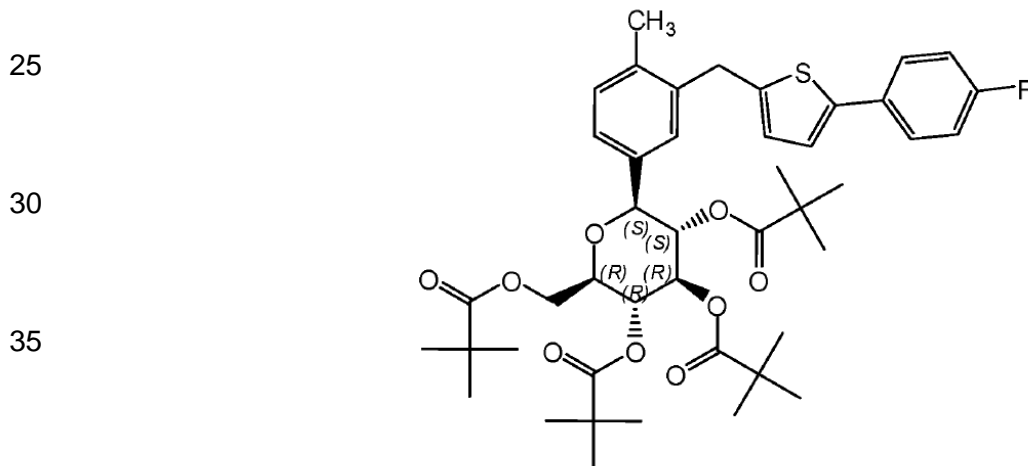
Tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



En un reactor Schlenk de 25 ml, seco y en atmósfera de argón, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (1,99 mmoles; 813,71 mg) en ciclopentil metil éter seco (CPME) (7,2 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) con agitación enérgica, se añadió gota a gota a la mezcla n-hexil-litio (2,3 M en hexano, 966,31 µl). Después de 15 minutos, se añadió dibromuro de cinc (996,50 µl; solución 2 M en CPME) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 15°C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos α-D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (1,05 g, 1,81 mmoles) disuelto en CPME desgasificado (1,81 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Después de 10 minutos de agitación, las 2 fases se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa que contenía el compuesto del título tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un único isómero. El espectro de ¹H RMN era coherente con los espectros de ¹H RMN medidos anteriormente para el compuesto del título.

Ejemplo 3

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

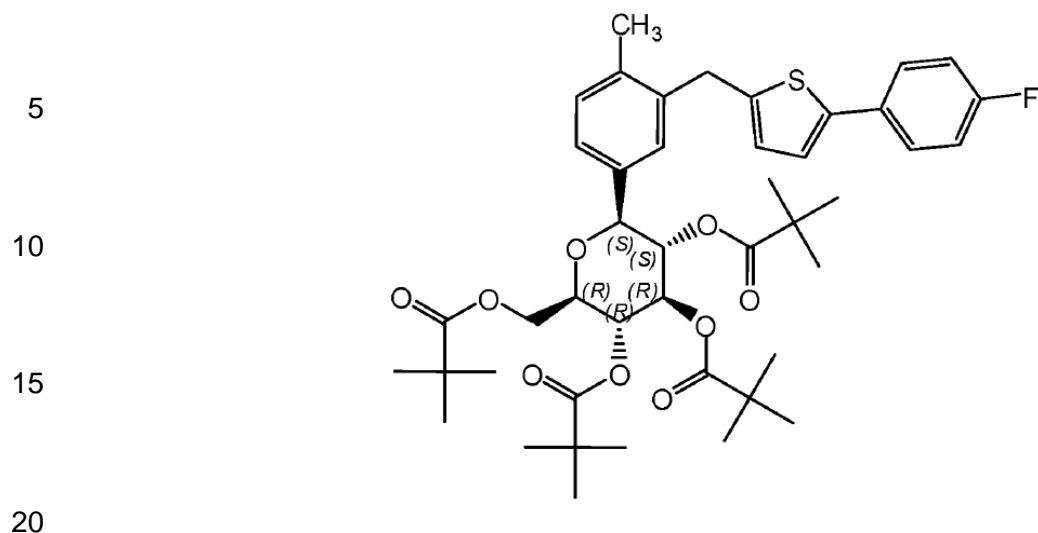


En un reactor Schlenk de 25 ml, seco y en atmósfera de argón, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (1,90 mmoles; 775 mg) en tolueno (3,45 ml)/éter dietílico (3,45 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) con agitación enérgica, se añadió gota a gota a la mezcla n-hexil-litio (2,3 M en hexano, 920,29 µl). Después de 15 minutos, se añadió en una sola porción dibromuro de cinc (2,07 mmoles; 466 mg) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 15°C durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota (trimetilsilil)metil-litio (1 M en pentano, 1,9 ml). Después de 1 hora, el éter dietílico y el hexano se evaporaron a presión reducida (400 mmHg) a 15°C. A continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos α-D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (1,73 mmoles; 1,00 g) disuelto en tolueno desgasificado (1,73 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Después de 10 minutos de agitación, las 2 fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa que contenía el compuesto del título, tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un único isómero. El espectro de ¹H RMN era coherente con los espectros de ¹H RMN medidos anteriormente para el compuesto del título.

Ejemplo 4

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

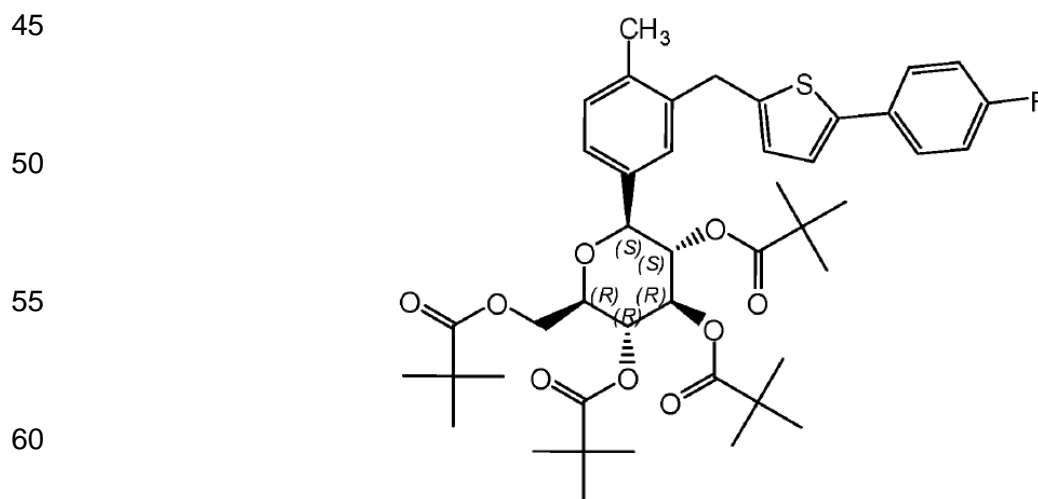
65



25 En un reactor Schlenk de 25 ml, seco y en atmósfera de argón, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (1,58 mmoles; 643 mg) en tolueno (2,86 ml)/2-metiltetrahidrofurano (2,86 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) con agitación enérgica, se añadió gota a gota a la mezcla n-hexil-litio (2,3 M en hexano; 764 µl). Después de 15 minutos, se añadió en una sola porción dibromuro de cinc (1,72 mmoles; 387 mg) disuelto en 2-metiltetrahidrofurano (859 µl) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 15°C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos α-D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (1,43 mmoles; 830 mg) disuelto en tolueno desgasificado (1,43 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Después de 10 minutos de agitación, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa que contenía el compuesto del título tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloioximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un único isómero. El espectro de ¹H RMN era coherente con los espectros de ¹H RMN medidos anteriormente para el compuesto del título.

40 Ejemplo 5

45 Tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloioximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

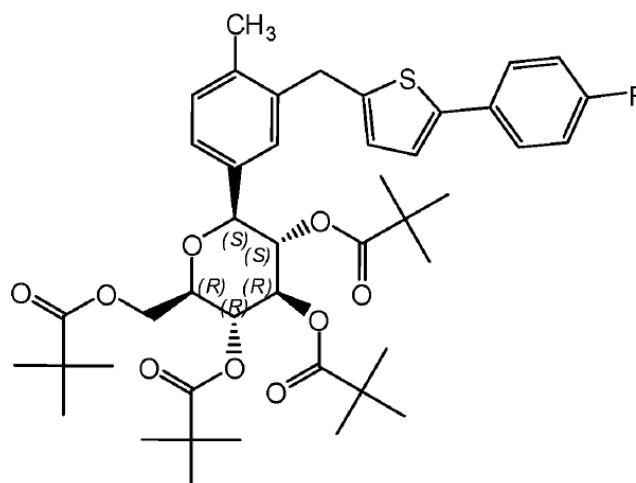


65 En un reactor Schlenk de 25 ml, seco y en atmósfera de argón, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (1,90 mmoles; 775 mg) en tolueno (3,45 ml)/éter dietílico (3,45 ml) a temperatura ambiente.

Después de enfriar a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) con agitación enérgica, se añadió gota a gota a la mezcla n-hexil-litio (2,3 M en hexano, 920 μl). Después de 15 minutos, se añadió en una sola porción dibromuro de cinc (2,07 mmoles; 466 mg) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 15°C durante 1,5 horas. Después de 1 hora, el éter dietílico y el hexano se evaporaron a presión reducida (400 mmHg) a 15°C . A continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos α -D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (1,73 mmoles; 1,00 g) disuelto en tolueno desgasificado (1,73 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Después de 10 minutos de agitación, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa que contenía el compuesto del título, tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un único isómero. El espectro de ^1H RMN era coherente con los espectros de ^1H RMN medidos anteriormente para el compuesto del título.

Ejemplo 6

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



En un reactor Schlenk de 25 ml, seco y en atmósfera de argón, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (2,60 mmoles; 1,06 g) en tolueno (4,73 ml)/metoxi-ciclopentano (4,73 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) con agitación enérgica, se añadió gota a gota a la mezcla n-hexil-litio (2,3 M en hexano, 1,26 ml). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota dibromuro de cinc (2,84 mmoles; 639 mg) disuelto en metoxi-ciclopentano seco (1,40 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 15°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos α -D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (2,36 mmoles; 1,37 g) disuelto en tolueno desgasificado (2,36 ml) y la mezcla resultante se calentó a 75°C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Después de 10 minutos de agitación, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa que contenía el compuesto del título, tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un único isómero. El espectro de ^1H RMN era coherente con los espectros de ^1H RMN medidos anteriormente para el compuesto del título.

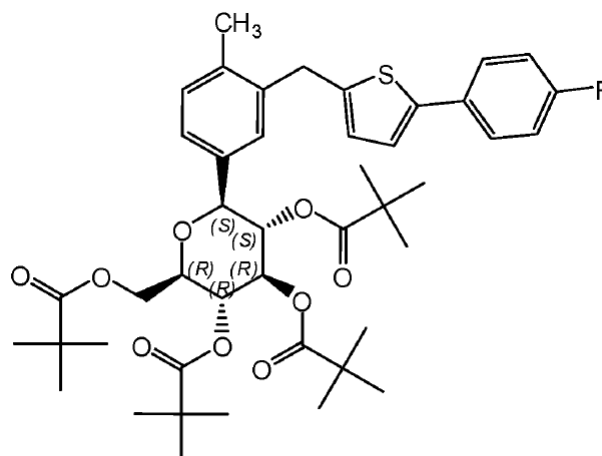
Ejemplo 7

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

5

10

15



20

25

30

35

En un reactor Schlenk de 50 ml en atmósfera de argón a temperatura ambiente, se disolvió 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (2,45 mmoles; 1,00 g) en n-butil éter (980 μ l)/tolueno (8,8 ml). A continuación, se redujo la temperatura a -60°C . Se añadió gota a gota N-hexil-litio (2,3 M en hexano, 1,20 ml). Después de 2 horas, se añadió en una sola porción dibromuro de cinc (607 mg) a -60°C . La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta 10°C durante 2 horas. A 10°C , se añadió durante 1 minuto α -D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) (2,69 mmoles; 1,56 g) disuelto en tolueno (2,69 ml) y la temperatura se aumentó a 50°C durante la noche. La temperatura de la mezcla se aumentó a 60°C durante 1 hora y, por último, durante 2 días a 70°C . Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Después de 10 minutos de agitación, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa que contenía el compuesto del título, tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como un único isómero. El espectro de ^1H RMN era coherente con los espectros de ^1H RMN medidos anteriormente para el compuesto del título.

35

Ejemplo 8

Tetrakis(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(pivaloiloximetil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo

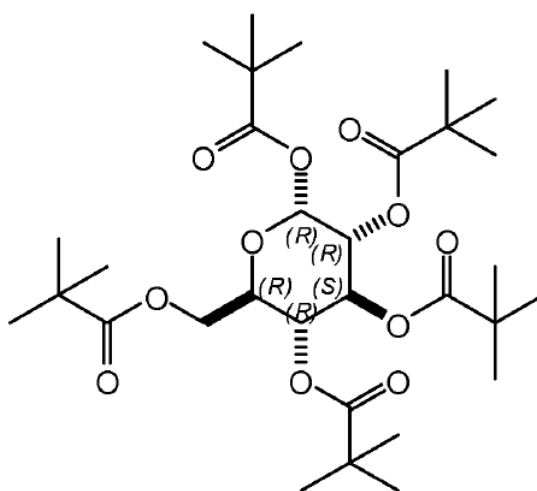
40

45

50

55

60



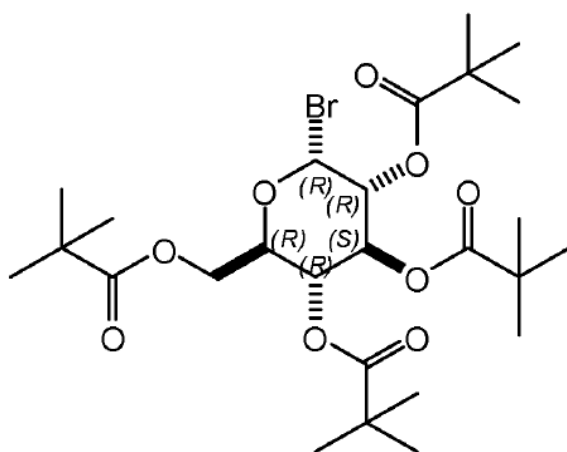
65

Se suspendió D-glucosa (25,0 g, 0,139 mol) en diclorometano anhidro (416 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación se enfrió a 0°C y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla resultante TEA (154,7 ml), gota a gota durante aproximadamente 10-15 minutos, con agitación; a continuación, DMAP (1,25 g, 0,0102 mol) en una sola porción. A la mezcla resultante se añadió cloruro de pivaloilo (136 ml) diluido con diclorometano (83 ml) a 0°C , durante 30

minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, la mezcla resultante se vertió en diclorometano (500 ml) y ácido clorhídrico (1,5 M, 375 ml) y las fases resultantes se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico (550 g en 500 ml de agua DI, 1 N) y, a continuación, se evaporó hasta un pequeño volumen. Al residuo resultante se añadió etanol (95%, 240 ml) y se calentó la mezcla a temperatura de reflujo para producir una mezcla homogénea. La mezcla resultante se enfrió a 0°C, lo que dio como resultado la formación de cristales de color blanco, que se filtraron y se secaron a vacío a temperatura ambiente, durante la noche, para producir el compuesto del título.

Ejemplo 9

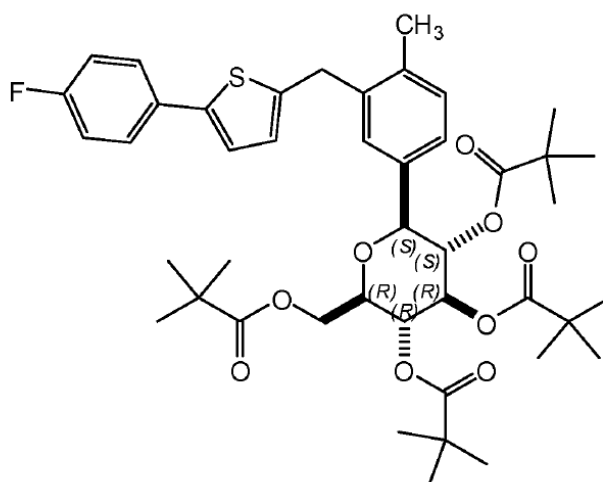
Tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo



Se disolvió tetrakis(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(pivaloiloximetil)tetrahydro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo (10,0 g, 16,65 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla bromuro de cinc (0,76 g, 3,33 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla bromuro de TMS (10,2 g, 66,58 mmol) diluido con diclorometano (10 ml) durante aproximadamente 15-20 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió al filtrado enfriado solución de bicarbonato sódico (132 g en 120 ml de agua) hasta un pH final en el intervalo de 7-8. Las fases resultantes se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (120 ml) y las capas acuosas combinadas se evaporaron hasta un pequeño volumen. Al residuo resultante se añadió IPA (39,3 g) y se calentó la mezcla para disolverla. La mezcla resultante se enfrió a 0°C, lo que dio como resultado la formación de cristales de color blanco, que se filtraron y se secaron a vacío a temperatura ambiente, durante la noche, para producir el compuesto del título.

Ejemplo 10

Tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo



ETAPA A: Preparación de la mezcla de aril-litio

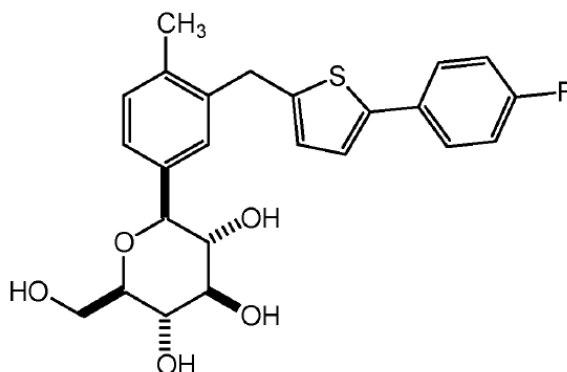
5 Se puso 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno (12,81 g, 31,37 mmol) en un tubo Schlenk seco en atmósfera de argón. Se añadieron con una jeringa tolueno anhidro (15,7 ml) y CPME anhidro (9,4 ml), sin agitación, y la mezcla resultante se enfrió a -45°C y, a continuación, se agitó. A continuación, se añadió a la mezcla enfriada
10 resultante n-hexil-litio (14,3 g, 32,94 mmol), como una solución 2,5 M en hexano (14,3 ml) durante aproximadamente 5-10 minutos; y se calentó la mezcla a -25°C durante 1 hora.

Etapa B: Preparación del compuesto del título

15 Se secaron a 200°C, a vacío, bromuro de cinc (3,88 g, 17,25 mmol) y bromuro de litio (2,72 g, 34,50 mmol), en CPME anhidro (18,6 ml) en un tubo Schlenk. A continuación, la mezcla se añadió con una cánula, a -25°C, a la mezcla de aril-litio (preparada como se ha descrito en el ETAPA A anterior) y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añadió a la mezcla resultante tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (20,0 g, 34,50 mmol) en tolueno anhidro (31,4 ml). Se retiró el
20 baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; a continuación, se calentó a 65°C durante 48 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro de vidrio poroso, se aclaró con tolueno (20 ml) y el filtrado se lavó con solución de cloruro de amonio 1 N (100 ml) y agua (100 ml). El tolueno se separó por destilación hasta un pequeño volumen. Se añadió metanol (157 ml) al residuo resultante y la mezcla se enfrió a 0°C, lo que dio como resultado la formación de cristales, que se filtraron y se secaron a vacío a 40°C, durante la noche, para producir el compuesto del título. Rendimiento: 18,30 g, 75%.

Ejemplo 11

(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



45 Se suspendió tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (39,0 g, 50,0 mmol) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente. Se añadió solución de metóxido sódico (9,3 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente, se calentó a 60°C durante 16 horas y, a continuación, se enfrió. A continuación, se añadió agua (50 ml) a la solución amarilla resultante y se sembró al compuesto del título. Se añadió una porción adicional de agua (50 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, lo que dio como resultado la formación de un precipitado, que se recogió por filtración para producir el compuesto del título. Rendimiento: 20,00 g, 90%.

Ejemplo 12

(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

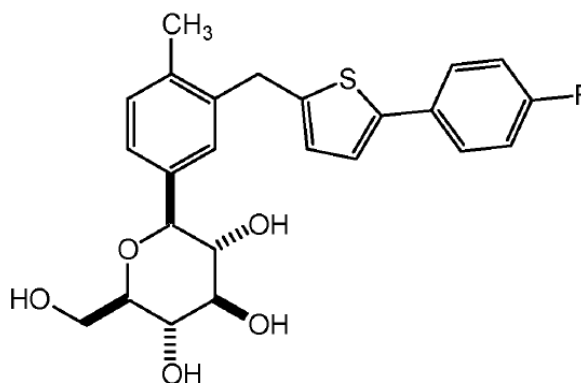
60

65

5

10

15



20

ETAPA A: Acoplamiento a tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

25

Un reactor encamisado con agitador superior, en corriente de nitrógeno seco, se calentó a 100°C durante 16 horas, a continuación se enfrió a ~20°C en corriente de nitrógeno. A continuación, se cargó al reactor ZnBr₂ (10 g, 44,45 mmol, 0,55 eq.) y tolueno (264 ml, 8V), en atmósfera de nitrógeno; y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió *n*-BuLi 2,3 M en heptano (84,87 mmol, 1,05 eq.) a ~20°C, en atmósfera de nitrógeno en una sola porción. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, a continuación se enfrió a 0°C en el plazo de 30 minutos. Se añadió al reactor 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno, en forma de sólido (1 eq., 33 g, 80,83 mmol), en atmósfera de nitrógeno en un plazo de 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió al reactor *n*-Bu₂O (26,4 ml, 0,8 V, 10% v), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a ~25°C y, a continuación, se agitó durante 3 horas.

30

A continuación, se añadió a la mezcla resultante tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo en forma de sólido (1 eq., 47,75 g, 80,83 mmol), a ~25°C, en una sola porción. La mezcla resultante se calentó a ~95°C en un plazo de ~15 minutos, a continuación, se agitó a ~95°C durante 1 hora.

35

40

La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con amoníaco acuoso al 50% p/p (132 ml, 4 V) y se agitó durante 1 hora a 30°C. Se añadió agua (4 V, 132 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora más a 30°C. Las fases resultantes se separaron a 30°C, y se recogió la capa orgánica. A continuación, la capa orgánica se sometió a presión reducida (90 mbar), y se destilaron 300 ml de disolvente, a una temperatura máxima de 50°C. Al residuo resultante se añadió 1-butanol (150 ml, 4,5 V) y se destilaron 150 ml a presión reducida (90 mbar). Al residuo resultante se añadió de nuevo 1-butanol (150 ml, 4,5 V) y se destilaron 150 ml a presión reducida (90 mbar) a una temperatura máxima de 80°C. Al residuo resultante se añadió 1-butanol (150 ml, 4,5 V) una tercera vez. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, a continuación a 0°C, y después de 1 hora a 0°C, se filtró la mezcla. La torta de filtración se lavó con 1-butanol (1 V, 33 ml), a continuación se secó a presión reducida a 50°C para producir tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo como una solución de color amarillo claro, con un 84% de rendimiento *in situ*, según se determina frente a un patrón cualificado.

45

50

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

55

Se cargó un reactor con metanol (13 ml, 2,56 V) y tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (5,08 g, 6,50 mmoles, 1 eq.). Se añadió NaOCH₃ al 30% p/p en metanol (0,233 g, 0,2 eq.) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (65°C) y se agitó durante 5 horas.

60

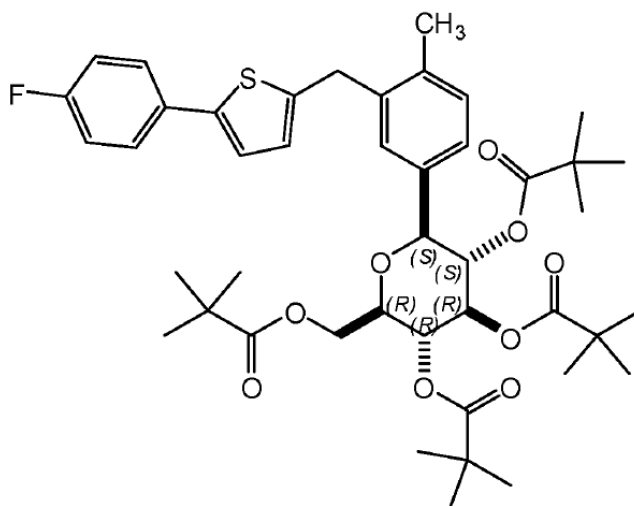
La mezcla resultante se calentó para destilar el metanol (1,3 V, 6,5 ml) a 66°C a presión atmosférica. Se añadió al residuo resultante metanol (1,3 V, 6,5 ml), y se calentó la mezcla para destilar el metanol (1,3 V, 6,5 ml) a 66°C a presión atmosférica. Se añadió metanol (1,3 V, 6,5 ml) una segunda vez, y se calentó la mezcla para destilar de nuevo el metanol (1,3 V, 6,5 ml) a 66°C a presión atmosférica. A continuación, la mezcla resultante se enfrió a 60°C. Se añadieron ácido acético (78 mg, 0,2 eq.) y agua (0,96 V, 4,88 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 26°C, se sembró con el producto deseado (14,5 mg, 0,005 mol/mol) y se agitó durante 6 horas (mínimo 4 horas). Se añadió agua (0,77 V, 3,9 ml) durante 2 horas y la mezcla resultante se agitó durante al menos 1 hora. A continuación, la suspensión resultante se enfrió a 20°C (15°C-25°C) y se agitó durante al menos 5 horas, a continuación se filtró. La torta de filtración se lavó con una mezcla de agua/metanol (1/1 v/v, 0,63 V, 3,24 ml), a continuación se secó a presión reducida a 50°C durante la noche para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-

65

fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en forma de hemihidrato con un rendimiento del 95% como un sólido blanquecino.

Ejemplo 13

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



En un reactor encamisado con agitador superior (corriente de nitrógeno seco a 100°C durante 16 horas) a 20°C en corriente de nitrógeno, se cargaron ZnBr₂ (15,17 g, 0,55 eq.) y tolueno (90 ml). Después de 5 minutos de agitación a 20°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (46 ml, 2,8 M en heptano, 1,05 eq.) en una sola porción y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a -10°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-(4-fluorofenil)-5-(5-yodo-2-metilbencil)tiofeno en tolueno (50 g, 1 eq. disuelto en 325 ml de tolueno), y la mezcla resultante se mantuvo a -10°C durante 1 hora. A continuación, se añadió n-butil éter (45 ml) en una sola porción, en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 25°C. Después de 1,5 horas a 25°C, se añadió una solución de α-D-glucopiranosil bromuro, 2,3,4,6-tetrakis(2,2-dimetil propanoato) en tolueno (71 g, 1,0 eq, 1 M en tolueno), a 25°C, en una sola porción. La mezcla resultante se calentó a 95°C durante 90 minutos y, a continuación, se agitó a 95°C durante 5 horas. Después de enfriar a 25°C, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (500 ml). A continuación, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, las dos fases se separaron y la capa orgánica se recogió y se determinó que tenía un contenido del 86,6% del compuesto del título, tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)metil)-4-metilfenil)-6-(pivaloiloximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo.

Ejemplo de formulación

Formulación oral sólida - Ejemplo predictivo

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 11 anterior, con lactosa finamente dividida suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 mg a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Aunque la memoria descriptiva precedente ilustra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se comprenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que pertenezcan al alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

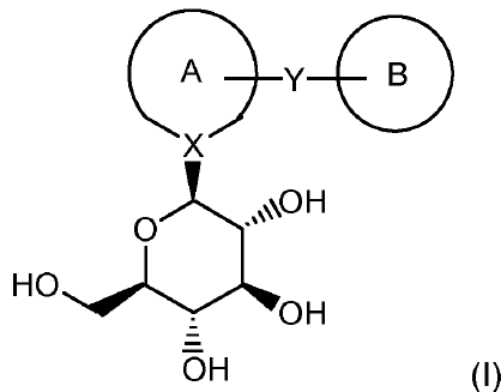
1. Proceso de preparación de compuestos de fórmula (I)

5

10

15

20



en los que el anillo A y el anillo B son uno de las siguientes:

25

(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 heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo bencénico opcionalmente sustituido; o

30

(2) el anillo A es un anillo bencénico opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico del anillo heterobíciclico condensado; o

35

(3) el anillo A es un anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, en el que el resto azúcar X-(azúcar) y el resto -Y-(anillo B) se encuentran ambos en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobíciclico condensado, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo bencénico opcionalmente sustituido;

X es un átomo de carbono;

Y es $-(CH_2)_n-$; en el que n es 1 ó 2;

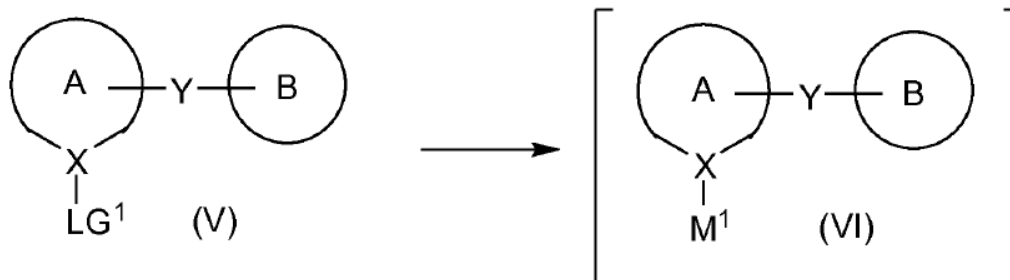
siempre que en el anillo A, X sea parte de un enlace insaturado;

40

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende

45

50

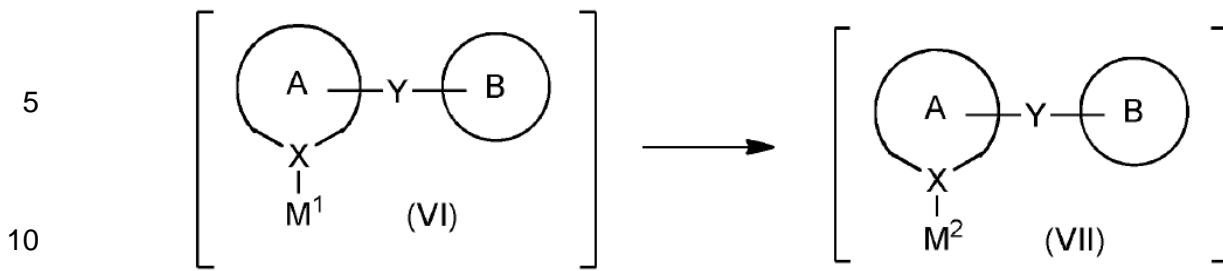


55

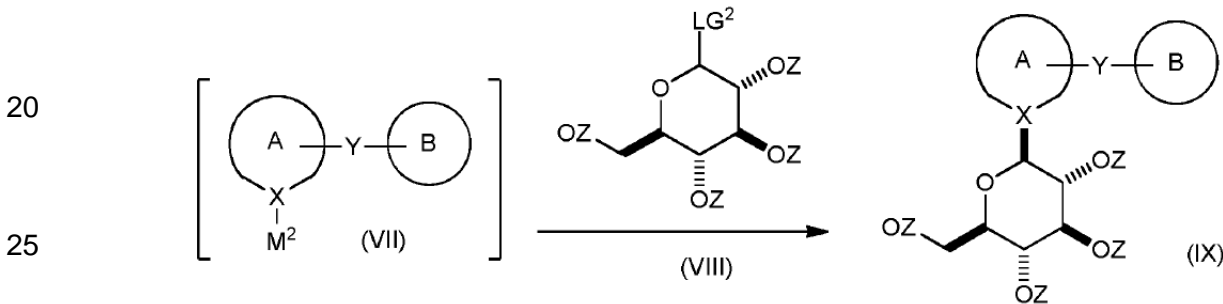
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) en el que LG^1 es un grupo saliente, con una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente temperatura ambiente; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI), en el que M^1 es litio, y la sal de cinc;

60

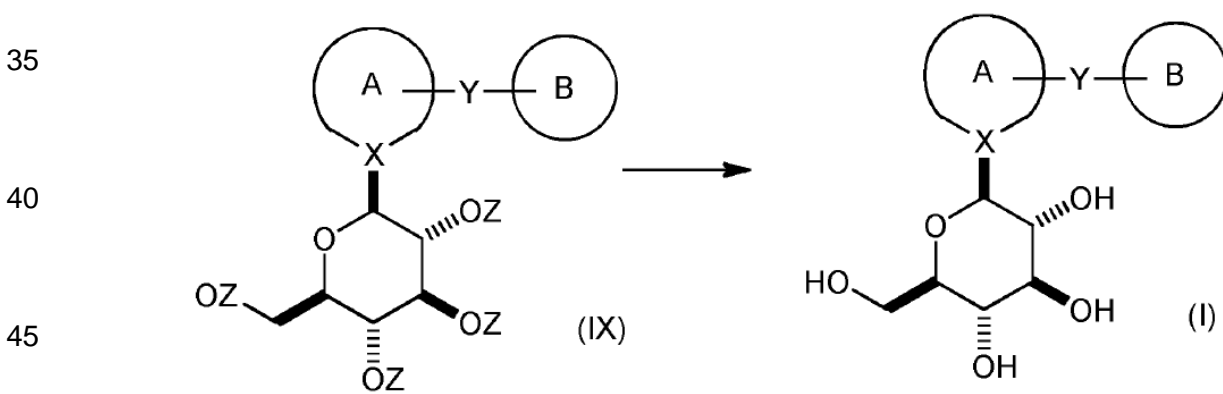
65



15 incorporar a la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y la sal de cinc un primer disolvente etérico; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII), en el que M^2 es una especie reactiva de cinc;



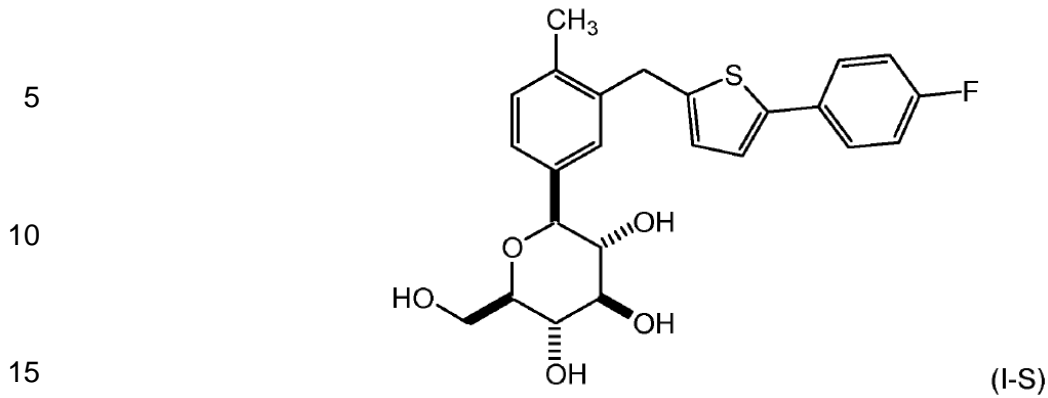
30 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII), con un compuesto de fórmula (VIII), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX);



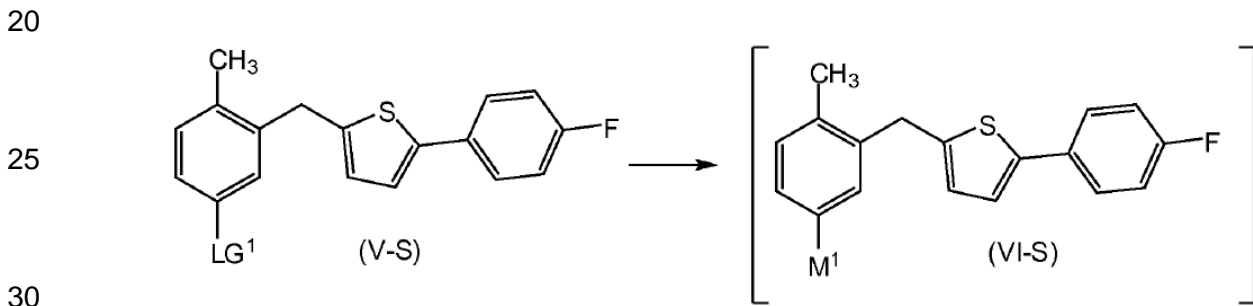
50 desproteger el compuesto de fórmula (IX); para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

2. Proceso según la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula (I-S)

55
60
65

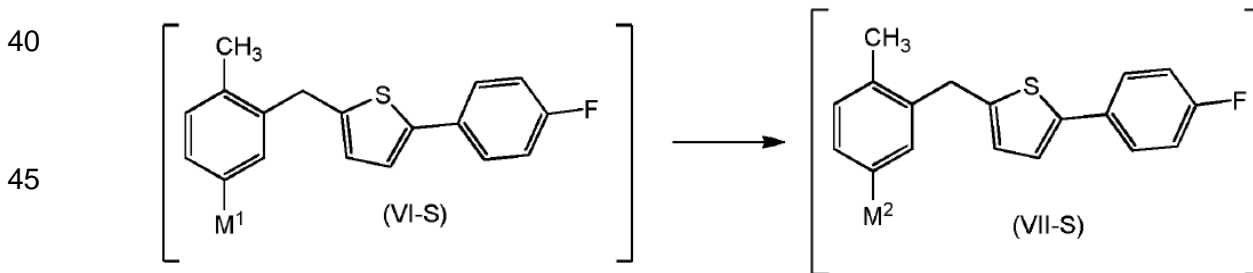


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



35

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) en el que LG^1 es un grupo saliente, con una mezcla de una sal de cinc y un reactivo de organolitio; en un primer disolvente hidrocarburo; a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente temperatura ambiente; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (VI-S), en el que M^1 es litio, y la sal de cinc;

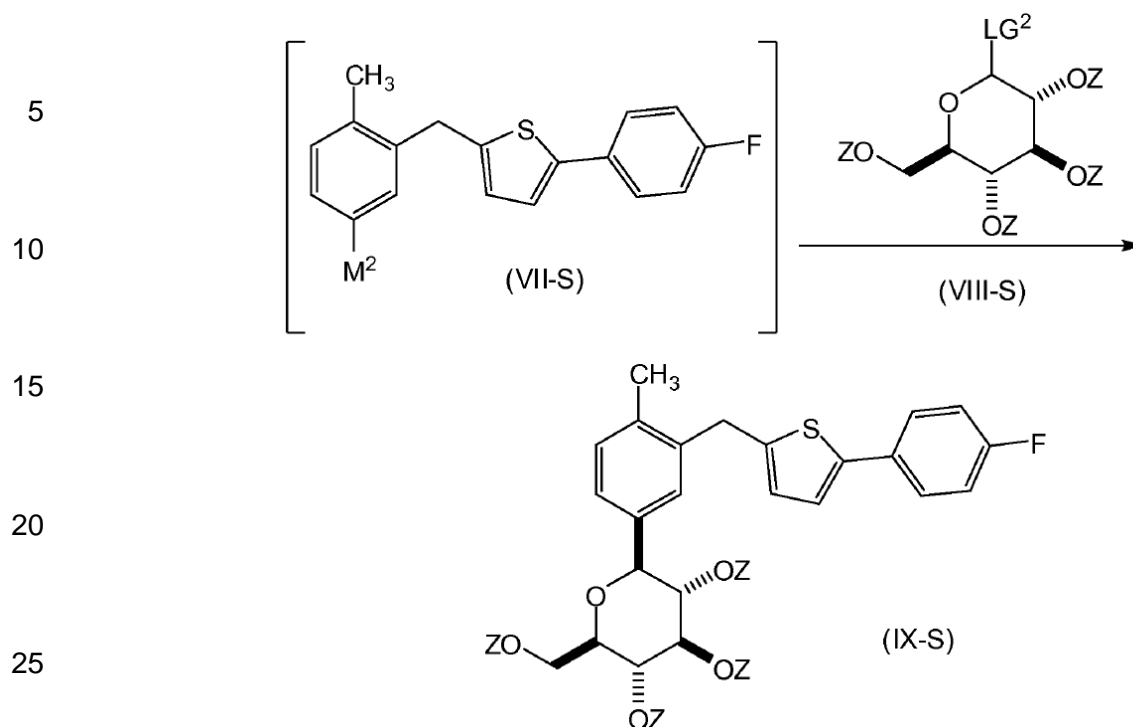


55

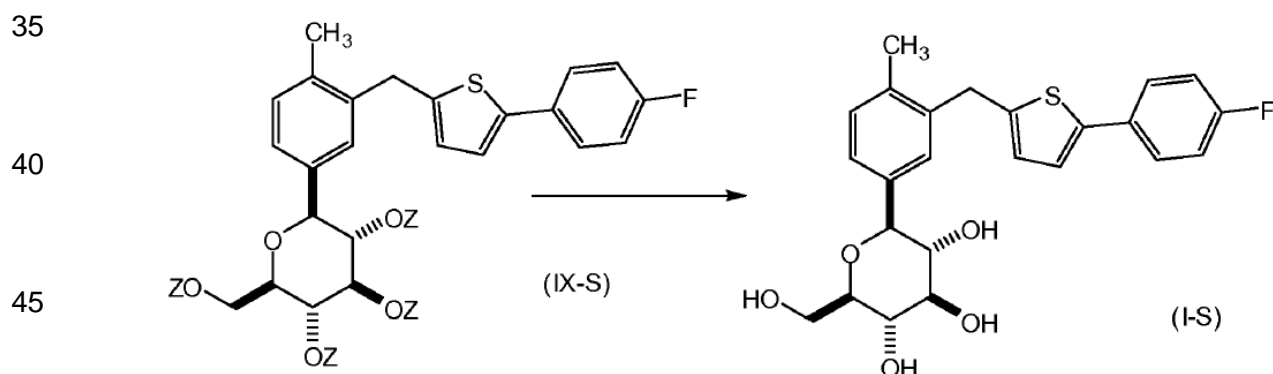
60

65

incorporar a la mezcla del compuesto de fórmula (VI-S) y la sal de cinc un primer disolvente etérico; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-S), en el que M^2 es una especie reactiva de cinc;



30 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII-S), en el que M^2 es una especie de cinc, con un compuesto de fórmula (VIII-S), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-S);



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

3. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal de cinc es $ZnBr_2$ y en el que el reactivo de organolitio es n-butil-litio.

55 4. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal de cinc y el reactivo de organolitio están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:2.

5. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal de cinc y el reactivo de organolitio se mezclan previamente durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas.

60

6. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el primer disolvente hidrocarburo es tolueno.

65 7. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que LG^1 es yodo, la sal de cinc es $ZnBr_2$, el reactivo de organolitio es n-butil-litio, la sal de cinc y el reactivo de organolitio se mezclan previamente, el primer disolvente hidrocarburo es tolueno, y en el que el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con la mezcla de sal de cinc y reactivo de organolitio a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$.

8. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el primer disolvente etérico es di-n-butil éter.

5 9. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el primer disolvente etérico está presente en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente un 7% y aproximadamente un 10% en volumen.

10. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que LG¹ es yodo, Z es pivaloilo y LG² es bromo.

10 11. Proceso según la reivindicación 1, en el que
X es un átomo de carbono;
el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en 4-metilfenilo y 4-clorofenilo;
Y es -CH₂- y está unido en la posición 3 del anillo A; y
el anillo B está seleccionado del grupo que consiste en 2-(5-(4-fluorofenil)-tienil) y 2-(5-(6-fluoro-pirid-3-il)-tienil).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65