

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 469**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07F 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2010 PCT/US2010/052598**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011 WO2011047113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2010 E 10768162 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2488515**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT2**

30 Prioridad:

14.10.2009 US 251378 P

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

28.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FARINA, VITTORIO;
LEMAIRE, SEBASTIEN, FRANCOIS EMMANUEL y
HOUPIS, IOANNIS, N.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 620 469 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).

Procedimiento para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT2**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está dirigida a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos que tienen actividad inhibidora contra transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) que están presentes en el intestino o riñón.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La terapia de dieta y el tratamiento del ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no controlan suficientemente las condiciones de los pacientes, insulina o un agente antidiabético oral se utiliza adicionalmente para el tratamiento de diabetes. En la actualidad, se han utilizado como un agente antidiabético compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a la insulina e inhibidores de α -glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen varios efectos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de biguanida causan acidosis láctica, compuestos de sulfonilurea causan hipoglucemia significativa, los agentes que mejoran la resistencia a la insulina provocan el edema y falla cardíaca, y los inhibidores de α -glucosidasa causan hinchazón abdominal y diarrea. En tales circunstancias, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tienen tales efectos secundarios.

[0003] Recientemente, se ha informado de que la hiperglucemia participa en la aparición y deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de toxicidad de la glucosa. A saber, la hiperglucemia crónica conduce a una disminución de la secreción de insulina y, además, a una disminución de la sensibilidad a la insulina, y como resultado, la concentración de glucosa en sangre aumenta de manera que la diabetes mellitus se autoexacerba (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, vol. 28, Ed. 3, pp. 119-121 (1985); Rossetti, L. et al., "Glucose Toxicity", Diabetes Care, vol. 13, Ed. 6, pp. 610-630 (1990)). Por lo tanto, mediante el tratamiento de la hiperglucemia, se interrumpe el ciclo de autoexacerbación antes mencionado para que sea posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

[0004] Como uno de los métodos para tratar la hiperglucemia, se considera que excreta una cantidad en exceso de glucosa directamente a la orina de manera que la concentración de glucosa en sangre se normaliza. Por ejemplo, al inhibir el transportador de glucosa dependiente de sodio presente en el túbulo contorneado proximal del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, mediante la cual se favorece la excreción de glucosa en la orina para que disminuya el nivel de glucosa en la sangre. De hecho, se confirma que mediante administración subcutánea continua de florzina que tiene actividad inhibidora de SGLT a modelos animales diabéticos, la hiperglicemia se normaliza y el nivel de glucosa en sangre de la misma puede mantenerse normal durante mucho tiempo para mejorar 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), vol. 79, Ed. 5, pp. 1510-1515; Rossetti, L., et al., "Effect of Chronic Hyperglycemia on in vivo Insulin Secretion in Partially Pancrea- tectomized Rats", Journal of Clinical Investigation, (1987), vol. 80, Ed. 4, pp. 1037-1044; 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, vol. 87, pp561-570).

[0005] Además, mediante el tratamiento de modelos animales diabéticos con agentes inhibidores de SGLT por un largo tiempo, la respuesta de la secreción de insulina y sensibilidad a la insulina de los animales se mejoran sin incurrir en los efectos negativos sobre el riñón o desequilibrio en los niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado, el inicio y progreso de nefropatía diabética y neuropatía diabética se previenen (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), Vol. 42, pp.5311-5324); 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), vol. 132, Ed. 2, pp. 578-586; 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), vol. 76, Ed. 23, pp. 2655-2668).

[0006] De lo anterior, se puede esperar que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y resistencia a la insulina por la disminución del nivel de glucosa en sangre en pacientes diabéticos y previenen además la aparición y el progreso de la diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

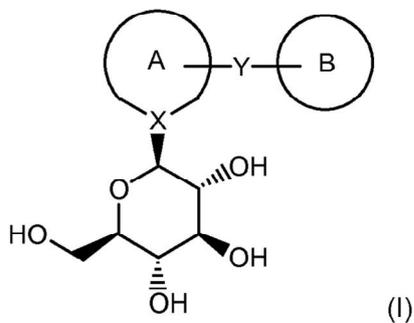
65

5

10

15

20



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

25

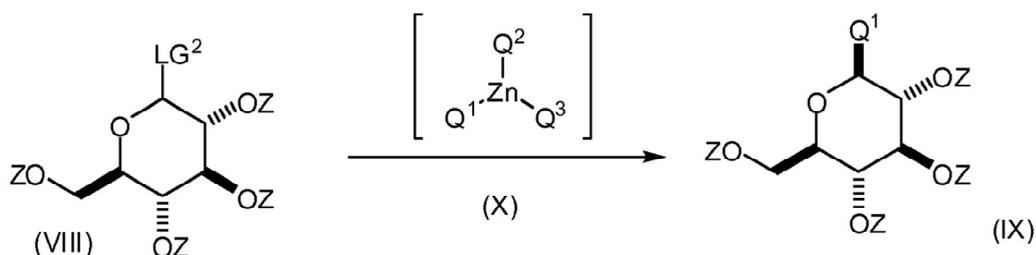
30

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 heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o
- (2) el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido o un anillo heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico del anillo heterobíclico fusionado; o
- (3) El anillo A es un anillo heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, en el que el resto azúcar X-(azúcar) y el resto -Y-(Anillo B) están ambos en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobíclico condensado y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; X es un átomo de carbono; Y es $-(CH_2)_n-$; en la que n es 1 ó 2; con la condición de que en el Anillo A, X forma parte de un enlace insaturado; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprenden

40

45



50

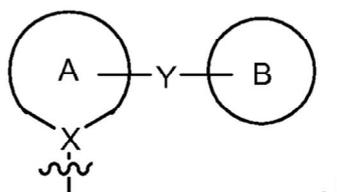
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), en la que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y LG^2 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (X), en el que el compuesto de fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en

55

- (a) un derivado orgánico de zinc en el que Q^1 es

60

65

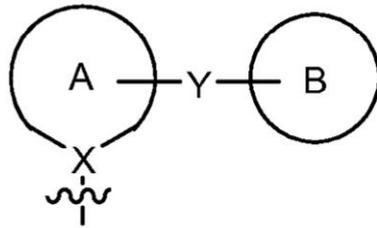


Q² es un halógeno y Q³ está ausente;

(b) un derivado de zinc di-sustituido, en el que Q¹ y Q² son los mismos y son cada uno

5

10



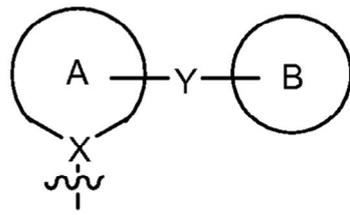
15

20

y Q³ está ausente;

(c) un derivado de organozincato, en el que Q¹ es

25

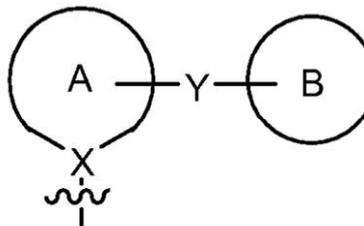


30

35

y Q² y Q³ son cada uno un grupo no transferible seleccionado independientemente (en el que el zinc tiene una carga negativa y en el que el compuesto de fórmula (X) está presente en conjunción con un contraión); y (d) un derivado de organozincato, en el que Q¹, Q² y Q³ son los mismos y son cada uno

40



45

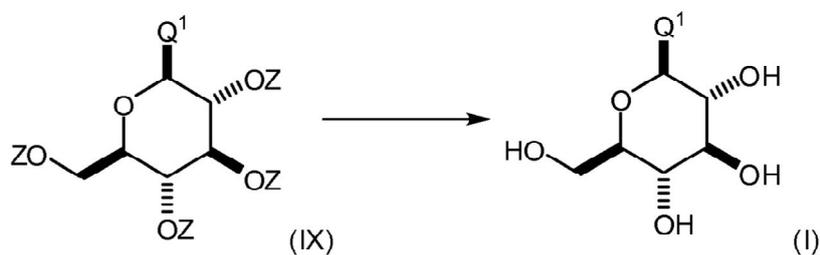
50

(Donde el zinc lleva una carga negativa y en el que el compuesto de fórmula (X) está presente conjuntamente con un contraión);

55

En un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IX); y

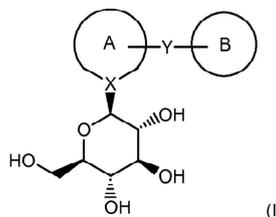
60



65

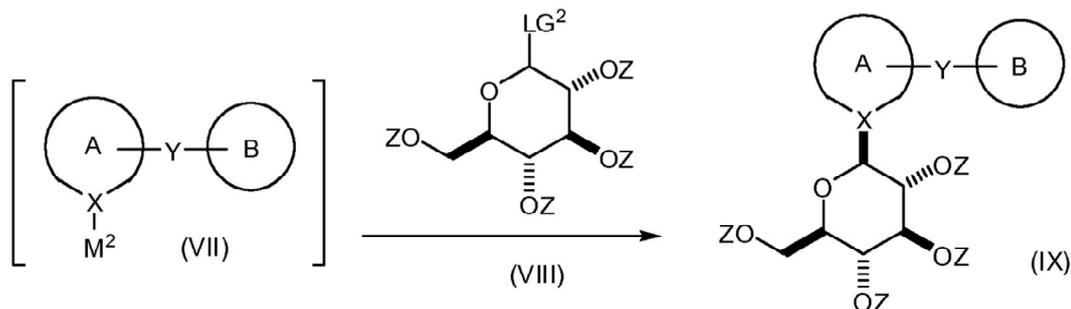
Desproteger el compuesto de fórmula (IX) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

[0008] La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

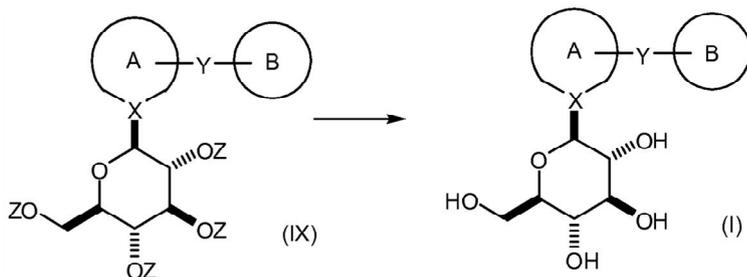


En el que el anillo A y el anillo B son uno de los siguientes:

- (1) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o
- (2) el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido o un anillo heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico del anillo heterobíclico fusionado; o
- (3) El anillo A es un anillo heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, en el que el resto de azúcar X-(azúcar) y el resto -Y-(Anillo B) están ambos en el mismo anillo heterocíclico del anillo heterobíclico condensado y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; X es un átomo de carbono; Y es $-(CH_2)_n-$; en la que n es 1 ó 2; con la condición de que en el anillo A, X sea parte de un enlace insaturado; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende

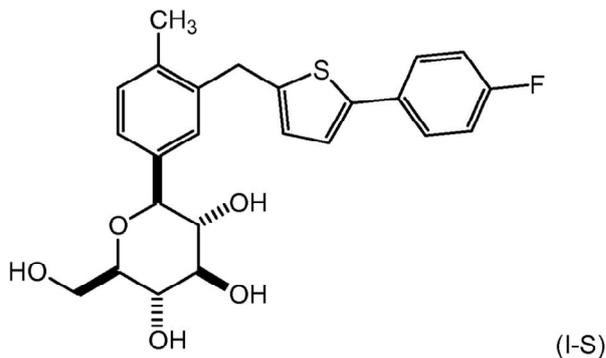


haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII), en el que M^2 es una especie de zinc, con un compuesto de fórmula (VIII), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; en una mezcla de un disolvente etéreo y un disolvente hidrocarbonado; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IX);

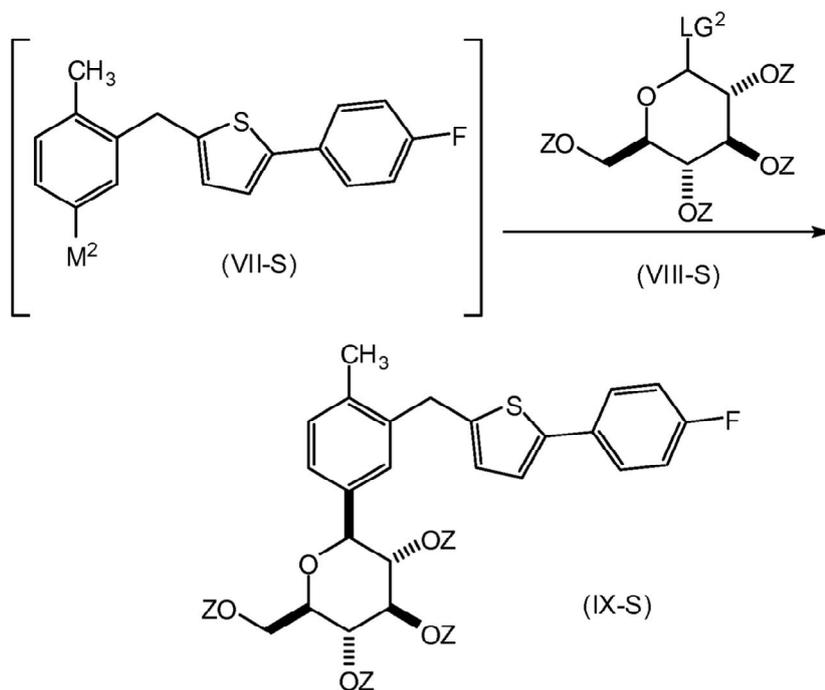


de-proteger el compuesto de fórmula (IX); Para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

5
[0009] En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

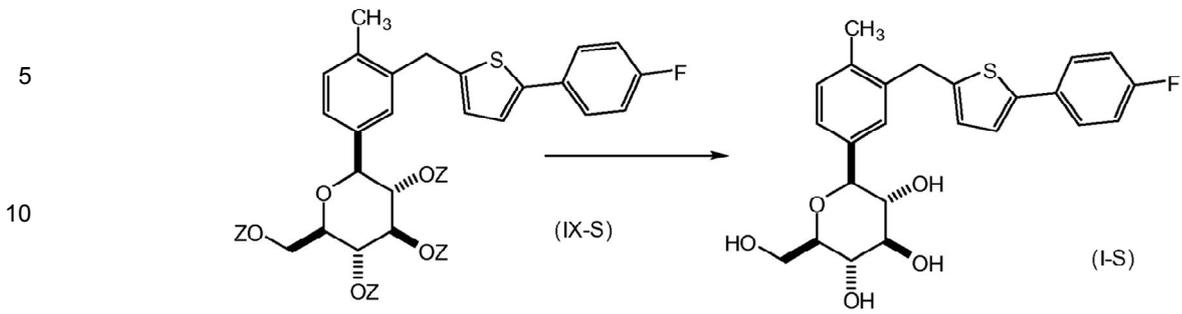


25 o solvato del mismo; (también conocido como 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetilo]benceno); que comprende



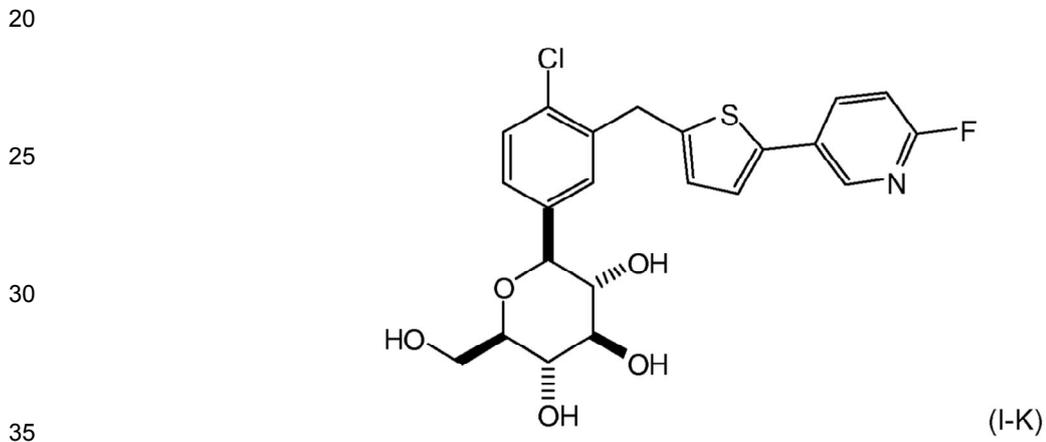
60 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII-S), en el que M^2 es una especie de zinc, con un compuesto de fórmula (VIII-S), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; en una mezcla de un disolvente etéreo y un disolvente hidrocarbonado; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S);

65

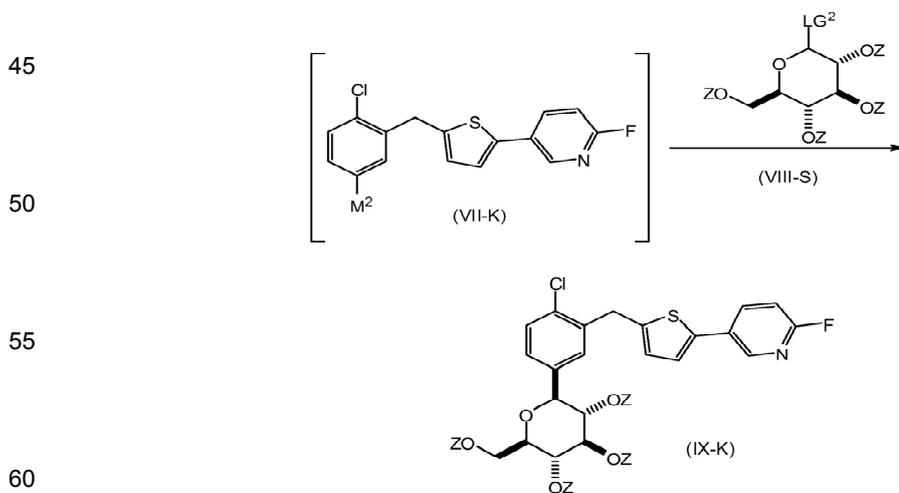


desproteger el compuesto de fórmula (IX-S); para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IS).

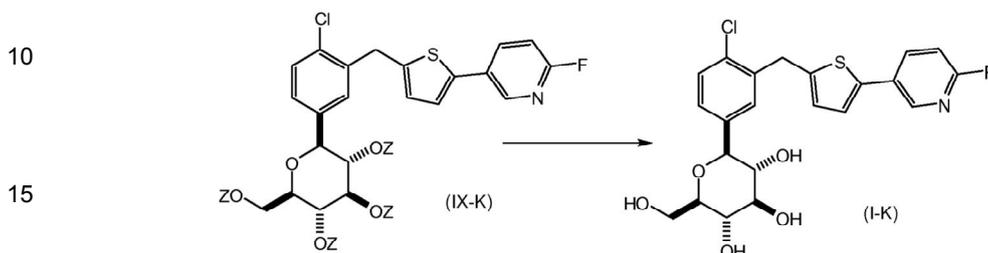
[0010] En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IK)



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



5 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII-K), en el que M^2 es una especie de zinc, con un compuesto de fórmula (V III-S), en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; en una mezcla de un disolvente etéreo y un disolvente hidrocarbonado; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-K);



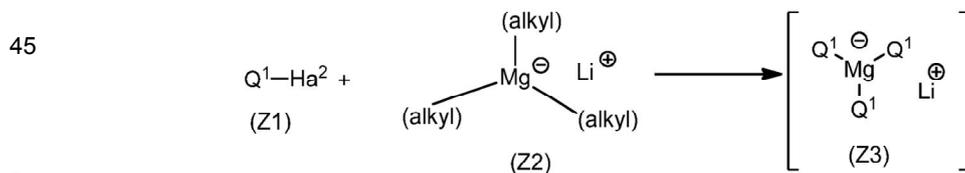
20 desproteger el compuesto de fórmula (IX-K); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IK).
[0011] La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de un derivado de zinc disustituido, un compuesto de fórmula (X-P)



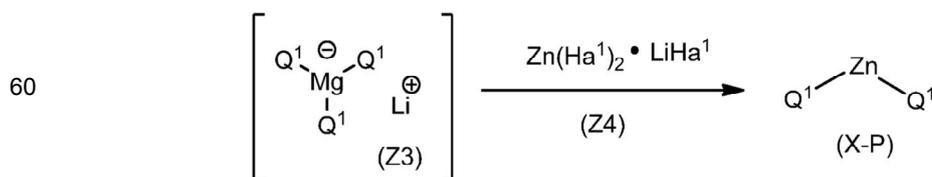
30 en el que ambos grupos Q^1 son los mismos y son



40 Como se define aquí; que comprende



55 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Z1), en el que Ha^2 es un halógeno, con un magnesato de trialquilo de litio, un compuesto de fórmula (Z2); en un disolvente orgánico anhidro adecuadamente seleccionado o una mezcla de disolventes orgánicos anhidros; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Z3);



haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Z3) con un complejo de haluro de haluro de zinc•litio, un compuesto de fórmula (Z4), en el que Ha¹ es un halógeno; en un disolvente orgánico anhidro adecuadamente seleccionado o una mezcla de disolventes orgánicos anhidros; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XP).

[0012] La presente invención se refiere además a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento.

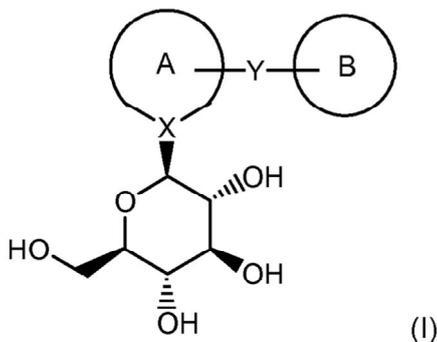
[0013] Ejemplos ilustrativos de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mediante el mezclado del producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención ilustra un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0014] Como ejemplo de la invención están métodos de tratamiento de un trastorno mediado por SGLT (incluyendo el tratamiento o el retraso de la progresión o aparición de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de sangre de ácidos grasos, niveles elevados de glicerol en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión), que comprende la administración al sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas arriba.

[0015] Ejemplificando aún más la invención están métodos de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, que comprende la administración a un sujeto en necesidad de tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, solo o en combinación con al menos un agente antidiabético, un agente para tratar complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetario, un agente anti-aterosclerótico y/o un agente hipolipidémico.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0016] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en la que X, Y, Anillo A y Anillo B son como se definen aquí; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; Como se describe con más detalle aquí. Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio presente en el intestino y el riñón de especies de mamíferos y es útil en el tratamiento de diabetes mellitus o complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y retraso en la cicatrización de heridas. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IS), como se describe con más detalle en la presente memoria. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IK), como se describe con más detalle en la presente memoria.

[0017] El término "halógeno", incluirá cloro, bromo, flúor y yodo. Cuando se refiere a sustituyentes en el compuesto de fórmula (I), el término "átomo de halógeno" o "halo" se refiere a cloro, bromo y flúor, y cloro y flúor son preferibles.

- 5 **[0018]** El término **"grupo de alquilo"** significa una cadena de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo de alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo de alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo isopropilo, el grupo butilo, el grupo t-butilo, el grupo isobutilo, el grupo pentilo, el grupo hexilo, el grupo isohexilo, el grupo heptilo, el grupo 4,4-dimetilpentilo, el grupo octilo, 2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo, y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo de alquilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se enumeran a continuación, si es necesario.
- 10 **[0019]** El término **"grupo de alquileno" o "alquileno"** significa una cadena de hidrocarburo saturado divalente lineal o ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono. El grupo de alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo de alquileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo metileno, el grupo etileno, el grupo propileno, el grupo trimetileno, etc. Si es necesario, el grupo de alquileno puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo de alquilo" antes mencionado. Cuando los grupos alquileno como se definen anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de zinc, seis o siete miembros anelado junto con los átomos de carbono al que están unidos y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes definidos abajo.
- 15 **[0020]** El término **"grupo alquenilo"** significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Un grupo alquenilo preferible es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo vinilo, el grupo 2-propenilo, el grupo 3-butenilo, el grupo 2-butenilo, el grupo 4-pentenilo, el grupo 3-pentenilo, el grupo 2-hexenilo, el grupo 3-hexenilo, el grupo 2-heptenilo, el grupo 3-heptenilo, el grupo 4-heptenilo, el grupo 3-octenilo, el grupo 3-nonenilo, el grupo 4-decenilo, el grupo 3-undecenilo, el grupo 4-dodecenilo, el grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo alquenilo puede opcionalmente e independientemente ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.
- 20 **[0021]** El término **"grupo alquenileno"** significa una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que tiene 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. Si es necesario, el grupo de alquileno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Cuando los grupos alquenileno definidos anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de zinc, seis o siete miembros anelado (por ejemplo, un anillo de benceno condensado) junto con los átomos de carbono a los que están unidos y pueden opcionalmente estar sustituidos por uno o más sustituyentes definidos a continuación.
- 25 **[0022]** El término **"grupo alquinilo"** significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple. El grupo alquinilo preferible es un grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo 2-propinilo, el grupo 3-butinilo, el grupo 2-butinilo, el grupo 4-pentinilo, el grupo 3-pentinilo, el grupo 2-hexinilo, el grupo 3-hexinilo, grupo 2-heptinilo, grupo 3-heptinilo, grupo 4-heptinilo, grupo 4-hexenilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. Independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.
- 30 **[0023]** El término **"grupo de cicloalquilo"** significa un anillo de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son un grupo de alquilo monocíclico y un grupo de alquilo bicíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo cicloecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes Como se menciona más adelante, si es necesario. El grupo de cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.
- 35 **[0024]** El término **"grupo cicloalquilideno"** significa un anillo monocíclico o hidrocarburo saturado divalente bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono es preferible. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tal como un grupo ciclopropilideno, un grupo ciclobutilideno, un grupo ciclopentilidina, un grupo

ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0025] El término "**grupo cicloalquenilo**" significa un anillo de hidrocarburo monovalente monocíclico o bicíclico insaturado que tiene 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo cicloalquenilo preferible es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos de alquenilo monocíclicos tales como el grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0026] El término "**grupo cicloalquinilo**" significa un anillo monocíclico o hidrocarburo insaturado bicíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace triple. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos alquinilo monocíclicos tales como grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede condensarse opcional e independientemente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado puede estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0027] El término "**grupo de arilo**" significa un grupo hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupo fenilo, grupo naftilo (que incluye grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo de arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0028] El término "**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**" significa un anillo de hidrocarburo insaturado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferible es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos de los mismos son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Entre ellos piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1-4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

[0029] El término "**anillo heterobicíclico insaturado fusionado**" significa un anillo de hidrocarburo saturado de un compuesto o un anillo de hidrocarburo insaturado condensado con el anillo monocíclico saturado heterocíclico antes mencionado, donde dicho anillo de hidrocarburo heterocíclico saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO₂ dentro del anillo, si es necesario. El "anillo heterocíclico fusionado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. incluye posibles óxidos N o S de los mismos.

[0030] El término "**heterociclilo**" significa un grupo monovalente del anillo anteriormente mencionado insaturado monocíclico o anillo heterocíclico heterobicíclico fusionado insaturado y un grupo monovalente saturado de la versión del mencionado anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado fusionado heterobicíclico. Si es necesario, el heterociclilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0031] El término "**grupo alcanilo**" significa un grupo formilo y los formados por la unión de un "grupo de alquilo" a

alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcaniloxi, 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 heterociciltio, un grupo amino, un grupo mono- o grupo di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o di-alcoxycarbonilamino, un grupo mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo, 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 heterocicilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilsulfonilo, un grupo de alquileneno, un grupo de alquilenoxi, un grupo alquilendioxi, y un grupo alquenileno en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

[0043] Por otra parte, los ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno sustituido con un grupo de alquileneno para formar un carbociclo anillado junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y también incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquenileno para formar un carbociclo anillado tal como un anillo de benceno fusionado junto con los átomos de carbono a los que están unidos.

[0044] Los ejemplos preferibles del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, 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-carbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilo, y un grupo oxo.

[0045] Los ejemplos preferibles del anillo heterobíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, 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-carbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilo, y un grupo oxo.

[0046] Los ejemplos preferibles del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, 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-carbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilo, un grupo de alquileneno, un grupo de alquilenoxi, un grupo alquilendioxi, y un grupo alquenileno.

[0047] En otra realización preferible de la presente invención, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, 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-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocicilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 alqueno, un grupo alquino, un grupo de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-sulfamoilo alquilo, un grupo

5 carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo, 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

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

10 hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, 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-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo,

15 un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo de alqueno, y un grupo alqueno;

en el que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo heterocíclico monocíclico saturado, el anillo heterobícíclico fusionado insaturado y el anillo de benceno pueden además ser sustituidos por 1-3

20 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 alqueno, un grupo alquiltio, un grupo oxo, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

[0048] En una realización preferible, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

25 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-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo;

el anillo heterobícíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

30 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-carbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

35 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-carbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo alqueno, y un grupo alqueno;

en el que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo heterocíclico monocíclico saturado, el anillo heterobícíclico fusionado insaturado y el anillo de benceno pueden además ser sustituidos 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 alquiltio, un grupo alqueno, un grupo alquiltio, un grupo oxo, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

[0049] En otra realización preferible,

(1) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

50 hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo grupo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo grupo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo insaturado monocíclico

55 heterocíclico, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que

60 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo sulfonilo alquilo, un grupo alquilsulfino, 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 bamoyl mono- o di-alkylcar-, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un

grupo alquileo, y un grupo alquenileno;

(2) el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo, y un grupo alquenileno, y

El anillo B es un anillo insaturado monocíclico heterocíclico o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di grupo alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo famoyl mono- o di-alkylsul-, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un fenoxi grupo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo oxo; o

(3) el anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un sulfamoilo grupo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un fenilsulfonilo grupo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo insaturado monocíclico heterocíclico, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilo- sulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, 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 mono - o grupo bamoyl-di alkylcar-, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo oxo;

en el que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo A y el anillo B puede estar opcionalmente sustituido con 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 alquilenoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

[0050] En una realización más preferible 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 de benceno 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 haloalcoxi inferior; un grupo alquilamino mono- o di-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 alquilamino mono- o di-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 con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-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 entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alquilamino mono- o di-inferior; o (c) un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo alquilamino mono- o di-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 alquilamino mono- o di-inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo

seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alquilamino mono- o di-inferior;

(2) el anillo A es un anillo de benceno 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 alquenileno inferior, y el anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenilo-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo alquilamino mono- o di-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 alquilamino mono- o di-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 alquilo inferior halo, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior o un grupo carbamoilo; (b) un anillo heterobíciclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mó- 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 entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alquilamino mono- o di-inferior; o (3) el anillo A es un anillo heterobíciclico fusionado 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 de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo mó- o di-alquilamino, 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 entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alquilamino mono- o di-inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo alquilamino mono- o di-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 alquilamino mono- o di-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 heterobíciclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo mo- 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 entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alquilamino mono- o di-inferior.

[0051] En otra forma de realización más preferible, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo de benceno que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, y un grupo alquenileno inferior, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobíciclico insaturado fusionado, pudiendo cada uno de los cuales estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenilo-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 alquilfenilo con halógeno inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo fenilo alcoxi halo inferior, un grupo alquilenodioxifenilo inferior, un grupo de alquilenoxi fenilo inferior, un grupo alquilaminofenilo mono- o di-inferior, un grupo fenilo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilfenilo mono- o di-inferior, un grupo heterociclilo, un grupo halógenoheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior, un grupo alquilaminoheterociclilo mono- o di-inferior, un grupo carbamoilheterociclilo, y un grupo carbamoilo mono- o di-inferior.

[0052] En otra forma de realización más preferible, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo 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 de benceno que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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 alquilfenilo halo-inferior, un grupo de alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo halógenoheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, y un

grupo alcoxiheterociclilo inferior.

[0053] Además, en otra forma de realización preferida, Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo insaturado monocíclico heterocíclico o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, pudiendo cada uno de los cuales estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alquilfenilo con halógeno inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo alcoxifenilo halo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo halógenoheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

[0054] En una realización más preferible de la presente invención, X es un átomo de carbono e Y es $-CH_2-$.

[0055] Además, en otra forma de realización preferida, el Anillo A y Anillo B son:

(1) el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, un grupo fenilo, y un grupo alquenileno inferior, y

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, pudiendo cada uno de los cuales estar opcionalmente sustituido con 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 de 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 alcoxi de halo-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 alcoxi de halo-inferior o un grupo carbamoilo; y un grupo oxo,

(2) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, y un grupo oxo, y

el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, 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 de 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 alcoxi de halo-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 alcoxi de halo-inferior; un grupo alquileneno inferior,

(3) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, y un grupo oxo,

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, pudiendo cada uno de los cuales estar opcionalmente sustituido con 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 de 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 alcoxi de halo-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 alcoxi de halo-inferior; y un grupo oxo;

(4) el anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 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 de cicloalquilo, un grupo cicloalcoxi, y un grupo oxo,

el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, 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 de 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 alcoxi de halo-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 alcoxi de halo-inferior; y un grupo alquilenio inferior,

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

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, pudiendo cada uno de los cuales estar opcionalmente sustituido con 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 de 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 alcoxi de halo-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 alcoxi de halo-inferior; y un grupo oxo.

[0056] En otra realización preferible de la presente invención, Y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo de benceno 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 heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente a partir del grupo consistente 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.

[0057] En otra forma de realización más preferible de la presente invención, Y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido 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 alquilenio inferior.

[0058] Los ejemplos preferibles del anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen un anillo de 5 o 6 miembros saturado heterocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefiere furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina, y tiazol. Anillo heterobícíclico fusionado insaturado preferible incluye un anillo heterocíclico condensado insaturado de 9 ó 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefieren indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno, y dihidroisoquinolina.

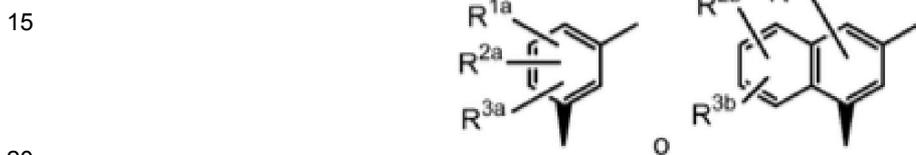
[0059] En una realización más preferida de la presente invención, el anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, 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 de entre el siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenilo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un alquilfenilo inferior grupo, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopiridilo, y un grupo tiazolilo.

[0060] En otra realización preferida, Y es $-CH_2-$, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado 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 de benceno

que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de entre el siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo alcoxi halo inferior.

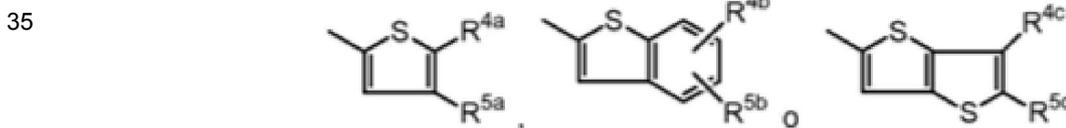
5 **[0061]** En una realización preferida adicional de la presente invención, el anillo A es un anillo de benceno que está sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y el anillo B es un grupo tienilo que está sustituido con un grupo fenilo o un grupo heterociclilo en el que dicho grupo fenilo y grupo heterociclilo está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-

10 **[0062]** Además, en otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferibles del compuesto de la fórmula I incluyen un compuesto en el que el anillo A es



25 en la 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 alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquiloidenometilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilo, 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 alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo fenilsulfonilo, y

30 El anillo B es



45 en donde 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 alqueno; un grupo alquino; un grupo de cicloalquilo; un grupo de cicloalquiloidenometilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquilo; 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 alcocarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-carbamoilo; o R^{4a} y R^{5a} están unidos el uno al otro en los terminales del mismo para formar un grupo alqueno; y

55 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 alqueno; un grupo alquino; un grupo de cicloalquilo; un grupo de cicloalquiloidenometilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquilo; 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 alcocarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo metilendioxo, un grupo etileno, 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

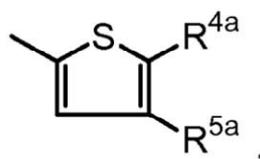
grupo haloalquilo, un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

[0063] Más preferido es 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;

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 fenilo-alquilo inferior; 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, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo de metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo carbamoilo mono- o di-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 carbamoilo mono- o di-inferior, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en los terminales de los mismos para formar un grupo alquileno inferior; y

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

[0064] Más preferido es un compuesto en el que el anillo B es

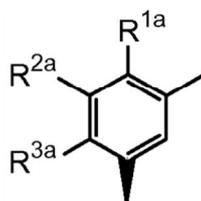


en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior halo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo de metilendioxi, un grupo etilenoxi, un mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo carbamoilo mono- o di-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 carbamoilo mono- o di-inferior,

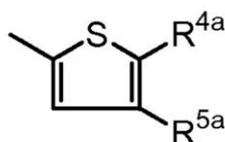
y R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o

R^{4a} y R^{5a} están unidos el uno al otro en los terminales del mismo para formar un grupo alquileno inferior.

[0065] Más más preferido es un compuesto en el que el anillo A es



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

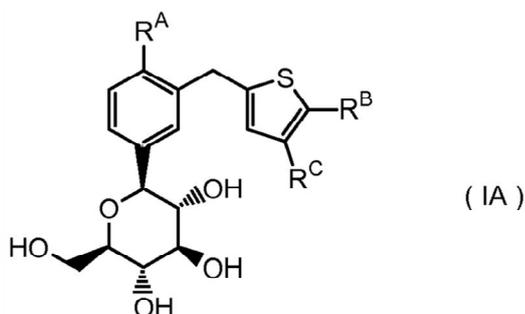


en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo carbamoilo mono- o di-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 carbamoilo mono- o di-inferior, y R^{5a} es un átomo de hidrógeno, e Y es -CH₂-.

[0066] En una realización más preferible, 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 alcoxi de

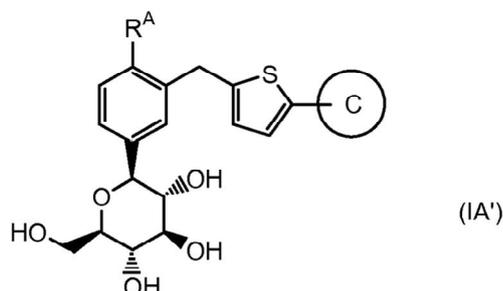
halo-inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior.

[0067] En otra realización preferible de la presente invención, un compuesto preferible puede representarse por la siguiente fórmula IA:



en la que R^A es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R^B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo de metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo carbamoilo mono- o di-inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo alquilamino mono- o di-alquilo, un grupo carbamoilo, y un grupo carbamoilo mono- o di-inferior; y R^C es un átomo de hidrógeno; o R^B y R^C tomados juntos son un anillo de benceno 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 alcoxi inferior halo.

[0068] En una realización preferible, R^A es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, R^C es un átomo de hidrógeno, y R^B es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, un grupo de metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo alquilcarbamoilo mono- o di-inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con 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 alcoxi de halo-inferior, un grupo alquilamino mono - o di-inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo carbamoilo mono- o di-inferior. La estructura química de dichos compuestos están representados por la siguiente fórmula (IA'):



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

[0069] En una realización más preferible, el anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo

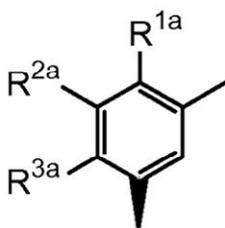
halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi de halo-inferior, y un grupo alquilamino mono- o di-inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo alcoxi halo inferior.

[0070] Entre ellos, 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 alcoxi de halo-inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un átomo de halógeno, se prefiere un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior.

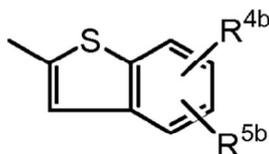
[0071] Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, o un grupo heterociclilo de miembros de 9 ó 10 que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Específicamente, se prefieren 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.

[0072] En una realización preferible 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.

[0073] En otra realización preferible de la presente invención, se prefiere un compuesto en el que el anillo A es

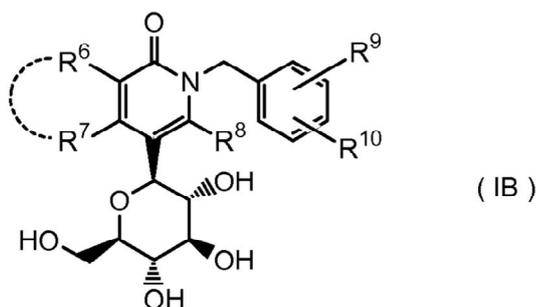


en la que R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el anillo B es



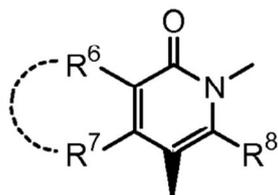
en la que R^{4b} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcoxi de halo-inferior.

[0074] En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferibles del compuesto I incluyen un compuesto representado mediante la siguiente fórmula IB:

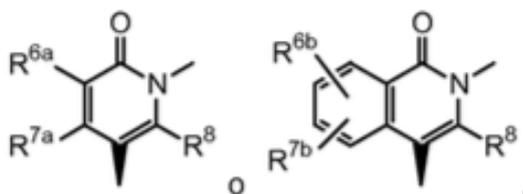


en la que R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo de cicloalquilo, un grupo de

cicloalquiloidenometilo, 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-carbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo; y un grupo representado por:

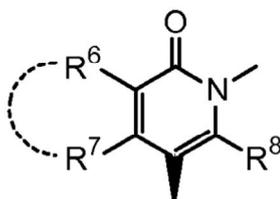


es

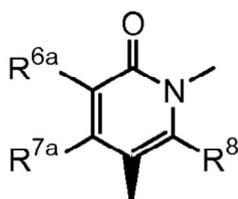


en la que R^{6a} y R^{7a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo de cicloalquilo, un grupo de cicloalquiloidenometilo, 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-carbamoilo, un grupo alcanilo, 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.

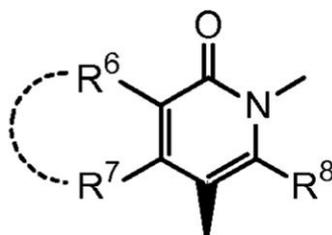
[0075] Entre los compuestos representados por la fórmula IB, más preferido es un compuesto en el que R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo de cicloalquilo, un grupo alquilo hidroxio-inferior, un grupo alquilo halo-inferior, un grupo alquilo inferior-alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo alcoxi halo-inferior, o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, y un grupo representado por:



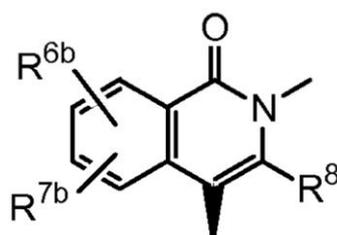
es



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

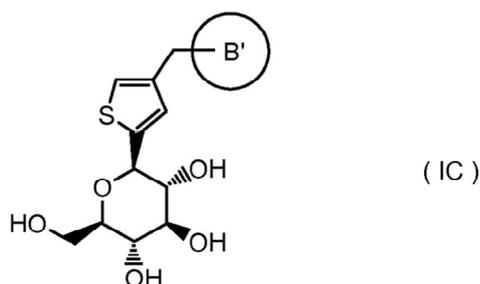


es



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

[0076] En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferibles del compuesto I incluyen un compuesto representado mediante la siguiente fórmula CI:



en donde el Anillo B' es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterobifurcado fusionado insaturado opcionalmente sustituido.

[0077] Los ejemplos preferibles del anillo B incluyen un anillo de benceno y un anillo heterocíclico, pudiendo ambos de los cuales tener 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 alcanilo 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 sustituyente seleccionado 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 alcanilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-carbamoilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado 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 alcanilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-carbamoilo inferior; un grupo alquilenilo; y un grupo oxo.

[0078] Los ejemplos más preferibles de anillo B' incluyen un anillo de benceno 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 con 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.

[0079] El compuesto preferido de la presente invención se puede seleccionar del siguiente grupo:

- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetilo)benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-(5-fenilo-2-tienilo-metilo)benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(2-pirimidinilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(3-difluorometilo-fenilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(3-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(4-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenilo)-2-tienilmetilo)benceno;

la sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

[0080] Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen:

- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(3-ciano-fenilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(4-ciano-fenilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(4-fluoro-fenilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-metilo-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 1-(β-D-glucopiranosilo)-4-3-fluoro-(5-(3-cianofenilo)-2-tienilmetilo)benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0081] Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

| | | |
|----|---|---|
| | AcOEt | Acetato de etilo |
| | CPME | Éter ciclopentilo metilo |
| 5 | DI (agua) | (Agua) desionizada |
| | DMAP | 4-Dimetilaminopiridina |
| 10 | HPLC | Cromatografía líquida de alta presión |
| | IPA | Alcohol isopropílico |
| | 2-Me-THF | 2-metilo-tetrahidrofurano |
| 15 | MPLC | Cromatografía líquida de presión media |
| | MTBE | Éter metilo-t-butilo |
| | n-BuLi | = n-Butilo-litio |
| 20 | Pd/C | = Paladio sobre carbono |
| | Pd(OAc) ₂ /Et ₃ SiH | = Acetato de paladio y trietilsilano |
| 25 | RaNi | = Níquel RANEY® (aleación de níquel aluminio) |
| | RBF | = Matrices de fondo redondo |
| | TEA | = Trietilamina |
| 30 | THF | = Tetrahidrofurano |
| | TMEDA | = Tetrametiletildiamina |
| | TMS | = Trimetilsililo |
| 35 | TMSBr | = Bromuro de trimetilsililo |
| | TMSCH ₂ | = Trimetilsililo-CH ₂ - |

40 **[0082]** Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma aislada**" significará que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto, sistema de disolvente o medio biológico. En una realización, el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente memoria (más particularmente, un compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (ES), o un compuesto de fórmula (IK)) se prepara como una forma aislada.

45 **[0083]** Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente puro**" significa que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles.

50 **[0084]** En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente puro. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IS), en el que el compuesto de fórmula (IS) es sustancialmente puro. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IK), en el que el compuesto de fórmula (IK) es sustancialmente puro.

55 **[0085]** Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente libre de una forma de sal correspondiente**" cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I) se entenderá que por ciento en moles de la forma de sal correspondiente en la base aislada de fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles.

60 **[0086]** En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) está sustancialmente libre de formas de sal correspondiente. En

otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IS), en el que el compuesto de fórmula (IS) está sustancialmente libre de formas de sal correspondiente. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IK), en el que el compuesto de fórmula (IK) es sustancialmente libre de formas de sal correspondiente.

[0087] Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, deberán incluir el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito 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 complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

[0088] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" se incluyen (a) reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; reducción (b) en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación de la aparición de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo de la enfermedad o condición.

[0089] Un experto en la técnica reconocerá que donde la presente invención se dirige a métodos de prevención, un sujeto en necesidad de los mismos (es decir, un sujeto en necesidad de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Además, un sujeto en necesidad del mismo puede ser, además, un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe evitarse, pero que ha sido considerado por un médico, clínico o otra profesión médica estar en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o condición (y por tanto en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de la historia médica del sujeto, incluyendo, pero no limitado a, la historia familiar, predisposición, trastornos o condiciones coexistentes (comorbilidad), pruebas genéticas, y similares.

[0090] El término "**sujeto**" como se utiliza aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

[0091] El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo investigado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

[0092] Tal como se utiliza aquí, el término "**composición**" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0093] El compuesto de fórmula (I) de la presente invención exhibe una excelente actividad inhibidora contra sodio transportador de glucosa dependiente, y un excelente efecto de disminución de glucosa en sangre. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil para tratar o retrasar la progresión o aparición de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión. En particular, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética) o la obesidad, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

[0094] El compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o parenteral, y se puede utilizar en forma de una preparación farmacéutica adecuada. La preparación farmacéutica adecuada para la administración oral incluye, por ejemplo, la preparación sólida tal como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones de soluciones, preparaciones en suspensión, o preparaciones de emulsión, etc. preparación farmacéutica adecuada para administración parenteral incluye, por ejemplo, supositorios; preparaciones para inyección y preparaciones de goteo intravenoso utilizando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; o preparaciones de inhalantes.

[0095] La dosis del presente compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías de administración, la edad, el peso corporal, las condiciones de un paciente, o tipo y gravedad de una enfermedad a tratar, y es por lo general en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a

30 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango. En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un sujeto en necesidad del mismo en una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, o cualquier importe o rango en el mismo.

5 [0096] El compuesto de la fórmula I se puede utilizar, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, uno o más agentes para el tratamiento de complicaciones de la diabetes, y/o uno o más agentes para el tratamiento de otras enfermedades. El presente compuesto y estos otros agentes se pueden administrar en la misma forma de dosificación, o en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

10 [0097] Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antihiperoglucémicos incluyendo la insulina, secretagogos de insulina, o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT, y 1, 2, 3 o 4 de estos otros agentes antidiabéticos pueden ser utilizados preferentemente. Los ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de α -glucosidasa, agonistas PPAR- γ (por ejemplo, compuestos de tiazolidindiona), agonistas duales PPAR α / γ , inhibidores dipeptidilo peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida y/o compuestos de nateglinida, e insulina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), inhibidores PTP1 B, inhibidores de fosforilasa de glucógeno, moduladores de RXR, y/o inhibidores 6-fosfatasa de glucosa.

20 [0098] Los agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, un agente anti-obesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetario, un agente anti-aterosclerótico y/o un agente hipolipidémico.

25 [0099] Los inhibidores de SGLT de la fórmula I pueden usarse en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas, si es necesario. Estos agentes incluyen, por ejemplo, los inhibidores de PKC y/o inhibidores de la ECA.

[0100] La dosificación de los agentes puede variar de acuerdo a las edades, peso corporal, y las condiciones de los pacientes, y las rutas de administración, formas de dosificación, etc.

30 [0101] Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral a las especies de mamíferos incluyendo a los seres humanos, monos, perros, etc., por ejemplo, en la forma de dosificación de comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o parenteral en forma de preparación para inyección, o por vía intranasal, o en forma de parche transdérmico.

35 [0102] Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, el paso de reacción se lleva a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

40 [0103] Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones como se presenta en este documento, en el que un reactivo o reactivo clase/tipo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Por ejemplo, en el que dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica tal como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la técnica reconocerá que en el que una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolventes.

50 [0104] Ejemplos de disolventes adecuados, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes de la reacción están dentro de las descripciones detalladas a continuación en este documento. Un experto en la técnica reconocerá que no se pretende la enumeración de dichos ejemplos, y no se deben interpretar como limitantes en modo alguno de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a partir de entonces.

55 [0105] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente una cantidad X a aproximadamente una cantidad Y. Se entiende que cuando un intervalo es recitado, el rango no se limita a los límites superior e inferiores recitados, sino que incluye toda la gama de aproximadamente una cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o rango.

60 [0106] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento se entiende que se refiere al valor real dado, y también se entiende que se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se infiere en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

65 [0107] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**"

significará 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, mesilato, tosilato, y similares.

5 [0108] Durante cualquiera de los procesos para la 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 se puede lograr 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 TW Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

10 [0109] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que podría ser fácilmente extraído tras la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a grupos carbamatos de la fórmula-C(O)O-R con lo que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - que contiene grupos de la fórmula -C(O)-R' en donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - que contienen grupos de la fórmula -SO₂-R", en el que R" es, por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6 trimetilo-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos de protección de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

15 [0110] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede fácilmente eliminarse después de la reacción. Grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoílo, pivaloílo, t-butilo-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

20 [0111] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

25 [0112] Un experto en la técnica reconocerá que en cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, los sustituyentes reactivos en los compuestos de fórmula (I), tales como grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos carboxi, y similares, están preferentemente protegidos y posteriormente desprotegidos, de acuerdo con métodos conocidos, en puntos adecuados a lo largo de la ruta de síntesis.

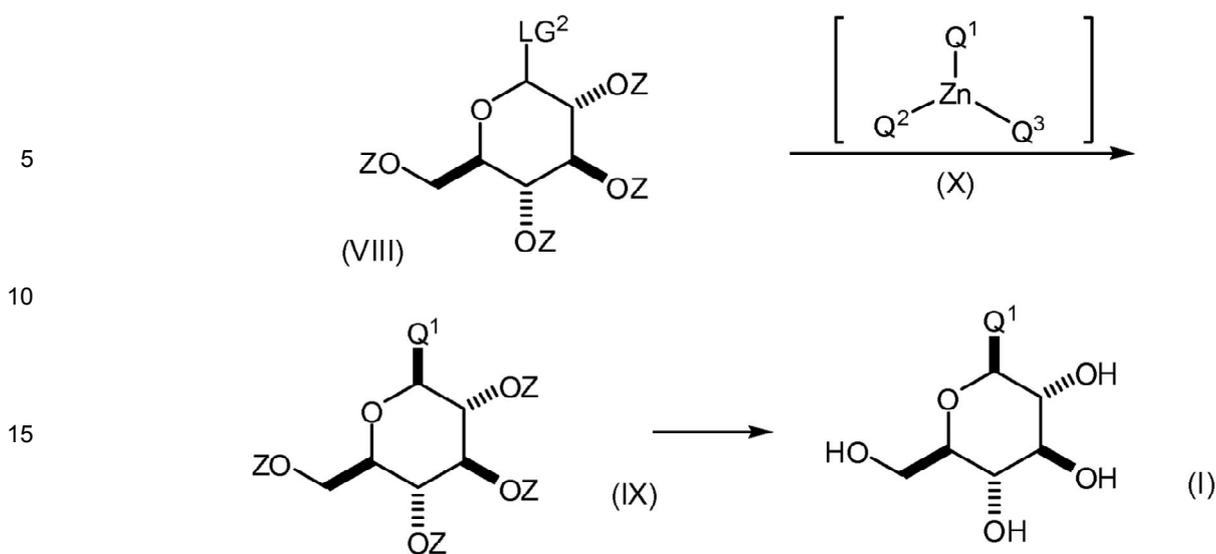
30 [0113] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se indica en el Esquema A siguiente.

50

55

60

65



Esquema A

[0114] Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en el que LG^2 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo, y en el que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, bencilo p-metoxi-, y similares; preferiblemente, cada grupo protector Z es el mismo pivaloilo, más preferiblemente, cada Z es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto o un compuesto preparado por métodos conocidos se conoce; en el que el compuesto de fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en

(a) un haluro orgánico de zinc adecuadamente sustituido, en el que Q^1 es



Q^2 es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares, y Q^3 está ausente;

(b) un derivado de zinc di-sustituido adecuadamente sustituido, en el que Q^1 y Q^2 son los mismos y son cada uno

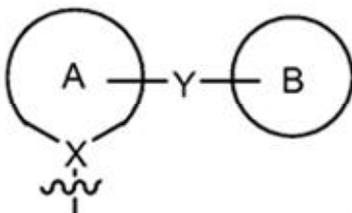


y Q^3 está ausente;

(c) un derivado de organozincato adecuadamente sustituido, en el que Q^1 es

60

5

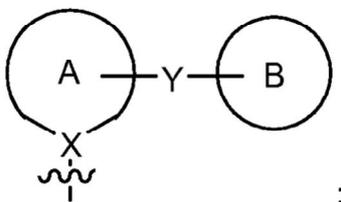


10

y Q² y Q³ son cada uno un grupo no transferible seleccionado independientemente tal como alquilo, cicloalquilo, TMSCH₂, y similares; y

(d) un derivado de organozincato adecuadamente seleccionado, en el que Q¹, Q² y Q³ son los mismos y son cada uno

20



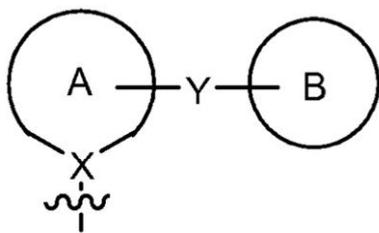
25

para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX); cuyo compuesto de fórmula (IX) es entonces desprotegido según métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

[0115] Un experto en la técnica reconocerá que cuando el compuesto de fórmula (X) es un derivado de organozincato como se define en (c) y (d) anterior, el Zn de dicho derivado organozincato lleva una carga negativa, y por lo tanto el derivado de organozincato está presente en conjunción con un contraión adecuado, tal como litio o magnesio.

[0116] Derivados de organozinc de fórmula (X) en la que Q¹ es

40

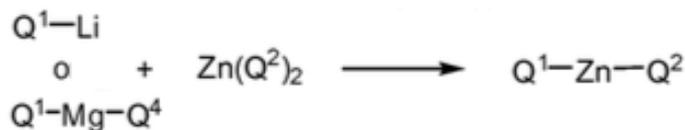


45

50

Q² es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares, y Q³ está ausente; pueden ser preparados, por ejemplo, según el Esquema B como se indica a continuación:

55



60

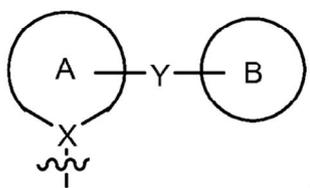
Esquema B

más particularmente, por transmetalación, hacer reaccionar un organolitio adecuadamente sustituido o compuesto organomagnesio (en la que Q⁴ es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y

65

similares) con un haluro de zinc seleccionado adecuadamente. Un experto en la técnica reconocerá que en la alternativa, un sulfonato de zinc adecuadamente seleccionado podrá ser sustituido por el haluro de zinc y se hacen reaccionar como se describe en el Esquema B anterior para dar el organohaluro deseado de fórmula (X). Alternativamente, los derivados organometálicos de zinc de la fórmula (X) en la que Q¹ es

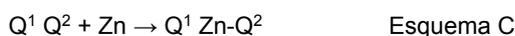
5



10

15

Q² es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares, y Q³ está ausente; pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema C como se indica a continuación:

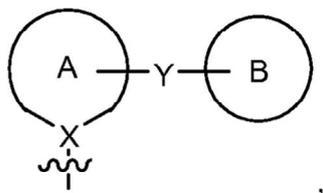


20

más particularmente, por la inserción directa de zinc activado en un haluro de arilo adecuadamente sustituido.

[0117] Derivados de zinc de fórmula (X) di-sustituídos, en donde Q¹ y Q² son los mismos y son cada uno

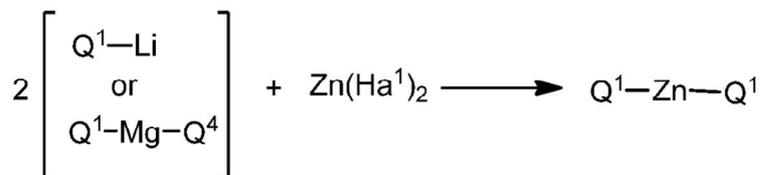
25



30

35

y Q³ está ausente pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema D, como se indica a continuación:



40

Esquema D

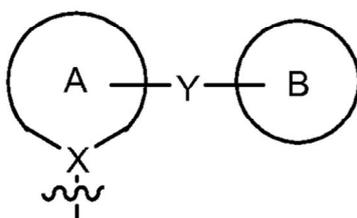
45

más particularmente, por transmetalación, haciendo reaccionar dos equivalentes de un organolitio adecuadamente sustituido o compuesto de organomagnesio (en la que Q⁴ es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares) con un haluro de zinc seleccionado adecuadamente, un compuesto de la fórmula Zn(Ha¹)₂, en donde cada Ha¹ es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares, y en la que preferiblemente ambos halógenos Ha¹ son los mismos; o haluro de zinc • complejo haluro de litio de la fórmula Zn(Ha¹)₂ • Li(Ha¹), tales como ZnB₂ • LiBr, y similares. Un experto en la técnica reconocerá que en la alternativa, un sulfonato de zinc adecuadamente seleccionado podrá ser sustituido por el haluro de zinc y se hacen reaccionar como se describe en el Esquema D anteriormente, para dar el derivado de zinc di-sustituído deseado de fórmula (X).

55

[0118] Derivados de organozincato de fórmula (X), en la que Q¹, Q² y Q³ son los mismos y son cada uno

60

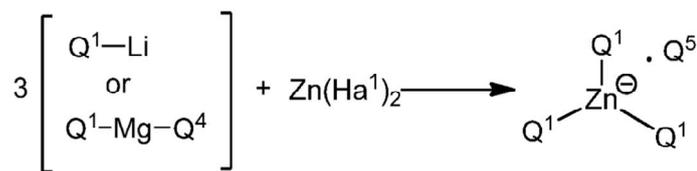


65

se pueden preparar de manera similar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema E, como se indica a continuación:

5

10



Esquema E

15

20

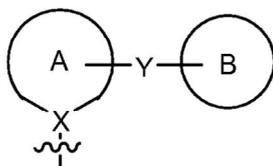
25

más particularmente, por transmetalación, haciendo reaccionar los tres equivalentes de un organolitio adecuadamente sustituido o compuesto de organomagnésico (en el que Q⁴ es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares) con un haluro de zinc seleccionado adecuadamente, un compuesto de la fórmula Zn (Ha¹)₂, en donde cada Ha¹ es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares, y en la que preferiblemente ambos halógenos Ha¹ son los mismos o zinc haluro • complejo de haluro de litio de la fórmula Zn (Ha¹)₂ • Li (Ha¹), tales como ZnB₂ • LiBr, y similares. Un experto en la técnica reconocerá que en la alternativa, un sulfonato de zinc adecuadamente seleccionado podrá ser sustituido por el haluro de zinc y se hacen reaccionar como se describe en el Esquema E anterior, para dar el derivado de organozincato deseado de fórmula (X). Un experto en la técnica reconocerá, además, que para los derivados de organozincato como el preparado en el Esquema E anterior, el Zn lleva una carga negativa y por lo tanto, el derivado de organozincato está presente con un contraión adecuado, tal como litio o magnesio, como se indica mediante la variable •Q⁵.

[0119] Derivados de organozincato mixto de fórmula (X), en la que Q¹ es

30

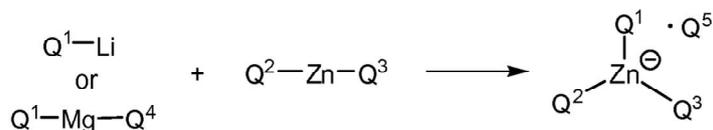
35



40

y Q² y Q³ son cada uno un grupo no transferible seleccionado independientemente tal como alquilo, cicloalquilo, TMSCH₂, y similares, se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema F, como se indica a continuación:

45



Esquema F

50

55

más particularmente, por reacción de un organolitio o un compuesto organomagnésico (en el que Q⁴ es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares) y un derivado de zinc di-sustituido. Un experto en la técnica reconocerá que para los derivados de organozincato como se preparó en el Esquema F anterior, el Zn lleva una carga negativa y por lo tanto, el derivado organozincato está presente con un contraión adecuado, tal como litio o magnesio, como se indica por la variable •Q⁵.

60

[0120] Los compuestos de organolitio (Q¹-Li) y organomagnésico (Q¹-Mg-Q⁴) reaccionaron en el Esquema B a través del Esquema F anterior son compuestos o compuestos que se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, los compuestos orgánicos de litio de la fórmula Q¹-Li se pueden preparar por litiación de un haluro Q¹ sustituido (por ejemplo, Br, I), sulfuro, seleniuro, telururo, estannano o otros precursores, con una solución de alquilo-litio tal como n-butilo-litio, y similares, en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente.

65

[0121] Compuestos de organomagnésico de la fórmula Q¹-Mg-Q⁴ se pueden preparar de manera similar por reacción de un haluro de Q¹ (por ejemplo, Br) con un haluro de magnesio alquilo tal como un bromuro de magnesio de alquilo o cloruro primario, secundario o terciario cíclico o acíclico, en un disolvente orgánico seleccionado adecuado.

Alternativamente, los compuestos de organomagnesio de fórmula Q^1-Mg-Q^4 se pueden preparar por reacción de un haluro de Q^1 (por ejemplo, Br) con magnesio activado.

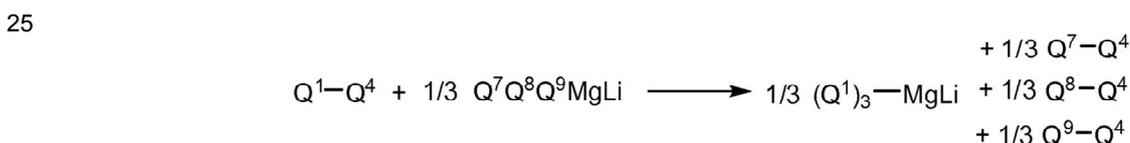
5 **[0122]** Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de di-organilmagnesio de la fórmula $Mg(Q^1)_2$ puede sustituirse por los compuestos de la fórmula Q^1-Mg-Q^4 en las reacciones descritas en Esquema B a Esquema F anteriormente, para dar los compuestos deseados de fórmula (X). Compuestos de di-organilmagnesio de la fórmula $Mg(Q^1)_2$ están presentes en soluciones etéreas de reactivos de Grignard, de acuerdo con el equilibrio de Schlenk, como se muestra en el Esquema G, a continuación



Esquema G

15 donde Q^6 es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares; tal como se reconocería fácilmente por expertos en la técnica.

20 **[0123]** Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los derivados de arilo magnesiato de la fórmula $(Q^1)_3-MgLi$ pueden alternativamente ser usados en los procesos como se describe en los Esquemas B a F anteriores, y se pueden preparar a partir de derivados de magnesiato adecuadamente sustituidos como se describe en el Esquema H, a continuación



30 Esquema H

35 más particularmente, por transmetalación de un haluro de arilo Q^1-Q^4 adecuadamente sustituido (en el que Q^4 es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares), la reacción de dicho compuesto con 1/3 equivalente de un adecuadamente sustituido magnesiato (en el que Q^7 , Q^8 y Q^9 son cada uno un grupo alquilo o cicloalquilo seleccionado de forma independiente).

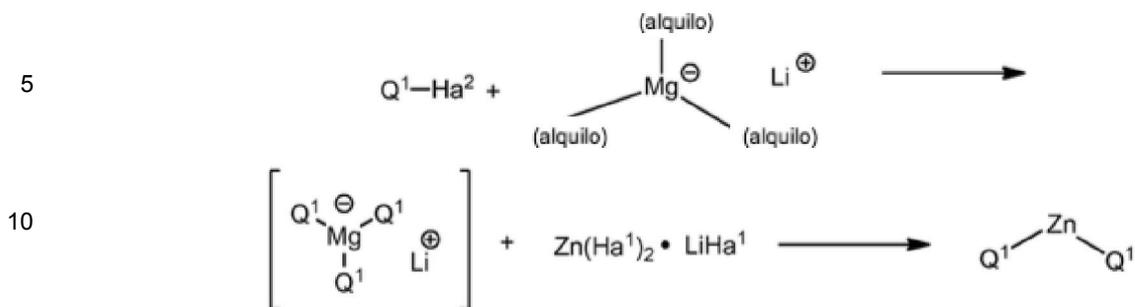
40 **[0124]** En otro ejemplo, un derivado de zinc di-sustituido de fórmula (X)



50 en la que Q^1 y Q^2 son iguales y son cada uno



60 y Q^3 está ausente, se pueden preparar según el Esquema J, como se indica a continuación.

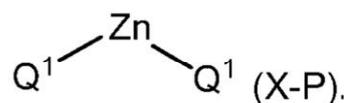


Esquema J

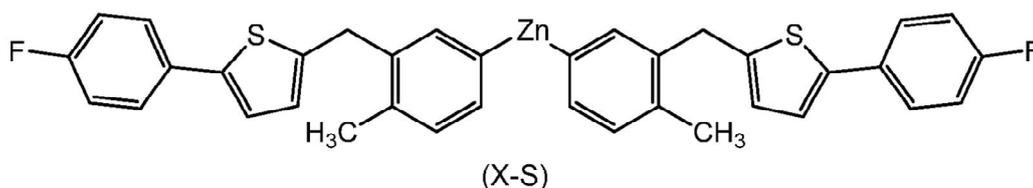
[0125] Por consiguiente, un compuesto de organo-haluro adecuadamente sustituido de la fórmula Q^1-Ha^2 , en el que Ha^2 es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares, preferiblemente I, se hace reaccionar con un magnesato de trialquil-litio seleccionado adecuadamente, como hexilmagnesato de litio de dibutilo, tributilmagnesato de litio, trihexilamagnesato de litio, hexilo de litio di(sec-butilo)magnesato, y similares, hexilmagnesato de dibutilo preferiblemente litio, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en un disolvente orgánico anhidro adecuadamente seleccionado o mezcla de disolventes orgánicos anhidros, tales como tolueno anhidro, anhido n-dibutiléter, fluorobenceno, clorobenceno, trifluorotolueno, ciclopentilmetiléter, y similares; para producir el correspondiente magnesato de litio tri-sustituido; cuyo compuesto preferiblemente no está aislado.

[0126] El magnesato de litio tri-sustituido se hace reaccionar con un haluro de zinc adecuadamente seleccionado (un compuesto de la fórmula $Zn(Ha^1)_2$, en donde cada Ha^1 es un halógeno seleccionado adecuadamente tal como Br, I, y similares) o haluro de zinc • complejo de haluro de litio, tales como $ZnBR^2 \cdot LiBr$, y similar o el el complejo de diamina de haluro o zinc tal como el complejo de bromuro de zinc bis piridina, y similares; preferiblemente un complejo de haluro de zinc • haluro de litio, más preferiblemente, $ZnBR^2 \cdot LiBr$; en un disolvente orgánico anhidro adecuadamente seleccionado o mezcla de disolventes orgánicos anhidros, tales como tolueno anhidro, n-dibutiléter anhidro, metiléter de ciclopentilo anhidro, y similares; preferiblemente en el mismo disolvente o mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; para dar el derivado de zinc di-sustituido correspondiente.

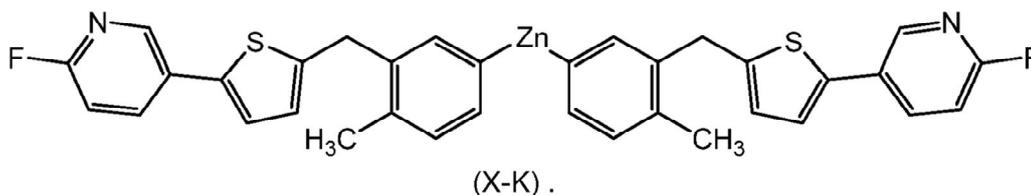
[0127] En una realización de la presente invención, el derivado de zinc di-sustituido de fórmula (X), preparado preferiblemente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema J anteriormente, es un compuesto de fórmula (XP)



[0128] En otra realización de la presente invención, el derivado de zinc di-sustituido de fórmula (X), preparado preferiblemente según el proceso descrito en el Esquema J anteriormente, es un compuesto de fórmula (XP) seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de la fórmula (XS)



65 y un compuesto de fórmula (XK)

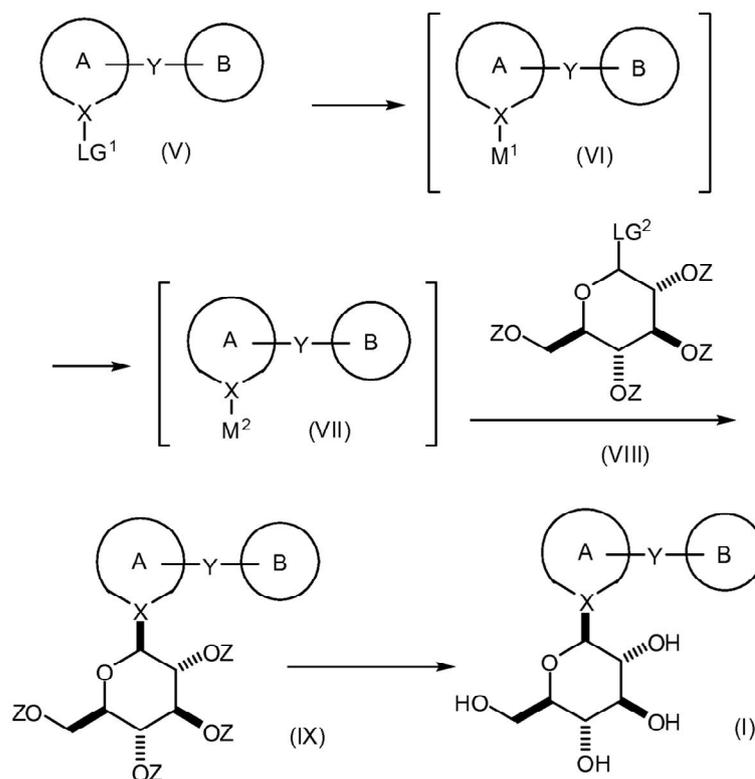


[0129] Los métodos adicionales para la preparación de derivados organometálicos de zinc, tales como los compuestos de fórmula (X) son conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en los textos de química orgánica tales como "Organic Reactions", Volumen 58, editado por Larry E. Overman, et al., 2001, publicado por John Wiley & Sons, Inc. (Véase el Capítulo 2: Preparation and Application of Functionalized Organozinc Compounds, Knochel, P., et al. pages 417-490); MONGIN, F., et al., Tetrahedron Lett., 2005, pp7989-7992, Vol. 46; and KITAGAWA, K., et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2000, pp2481-2493, Vol. 39.

15

[0130] En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se indica en el Esquema 1, a continuación.

20



Esquema 1

[0131] Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), en el que LG^1 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, yodo, y similares, preferiblemente LG^1 es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un reactivo de organo-litio adecuadamente seleccionado, como litio de trimetilsililmetilo, litio de n-hexilo, litio de sec-butilo, n-butilo-litio, t-butilo-litio, metilo-litio, y similares, preferiblemente litio de n-hexilo; en el que el reactivo de organo-litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

55

60

[0132] En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butilo, MTBE, 2-metilo-THF, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo

65

ciclopentilo; y en el que disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente la temperatura ambiente, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI), en la que M¹ es litio. Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (VI).

[0133] El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con una sal de zinc adecuadamente seleccionada, tal como dibromuro de zinc (ZnBr₂), diioduro de zinc (ZnI₂), ditriflato de zinc, y similares, preferiblemente ZnBr₂; o con un complejo de amina de haluro de zinc tal como complejo de bromuro de zinc de piridina, complejo de bromuro de zinc de N-metilmorfolina, y similares; en el que la sal de zinc o complejo de amina de haluro de zinc está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares;

[0134] En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butilo, MTBE, éter de ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que el disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo, tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII), en la que M² es la especie de zinc correspondiente, por ejemplo, cuando la sal de zinc es ZnBr₂, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII), M² es ZnBr; en el que la sal de zinc es ZnI₂, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII), M² es ZnI; en el que la sal de zinc es ditriflato de zinc, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII), M² es triflato de zinc. Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (VII).

[0135] Preferiblemente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con una sal de zinc, en presencia de una sal de amina o de litio adecuadamente seleccionado, tal como bromuro de litio, yoduro de litio, piridina, N-metilo morfolina, 2,6-lutidina, TMEDA, y similares; en el que la amina o sal de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares.

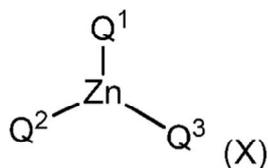
[0136] El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que LG² es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, y similares, preferiblemente, cada grupo protector Z es el mismo, más preferiblemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 molar equivalentes, o cualquier cantidad o rango, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

[0137] en una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter di-n-butilo, MTBE, 2-metilo-THF, éter diiodopropilo, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo, tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 95°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

[0138] Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII), como una solución en un disolvente hidrocarbonado seleccionado adecuadamente, más preferiblemente un hidrocarburo aromático seleccionado adecuadamente, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares; se añade a una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente de éter seleccionado adecuadamente distinto de THF, tales como éter de diisopropilo, 1,4-dioxano, 2-metilo-THF, MTBE, éter metilo ciclopentilo (CPME), éter di-n-butilo, y similares, más preferiblemente CPME o éter di-n-butilo. Preferiblemente, la mezcla final de disolvente está presente en una relación en volumen de disolvente de éter: disolvente de hidrocarburo de aproximadamente 1: a aproximadamente 1: 3.

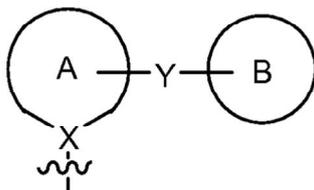
[0139] Alternativamente, un derivado de zinc di-sustituido adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (X)

5



10 en la que Q¹ y Q² son los mismos y son cada uno

15



20

25

30

y Q³ está ausente (preparado por ejemplo según el proceso descrito en el Esquema J anterior) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que LG² es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, y similares, preferiblemente, cada grupo protector Z es el mismo, más preferiblemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 molar equivalentes, o cualquier cantidad o rango;

35

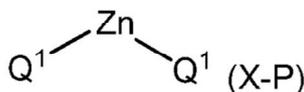
40

[0140] en un disolvente seleccionado adecuadamente tal como tolueno, o una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter di-n-butilo, MTBE, 2- metilo THF, éter diiodopropilo, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter de ciclopentilmetilo; y en el que disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

45

[0141] En una realización de la presente invención, el derivado de zinc di-sustituido de fórmula (X) es un compuesto de fórmula (XP)

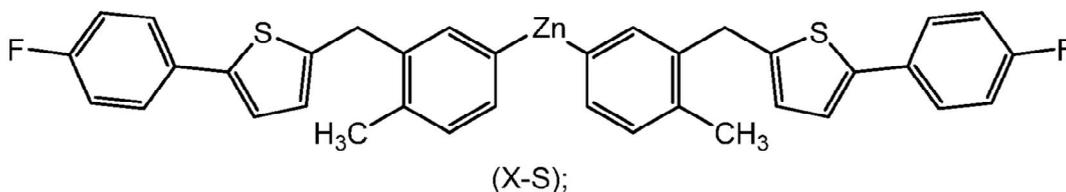
50



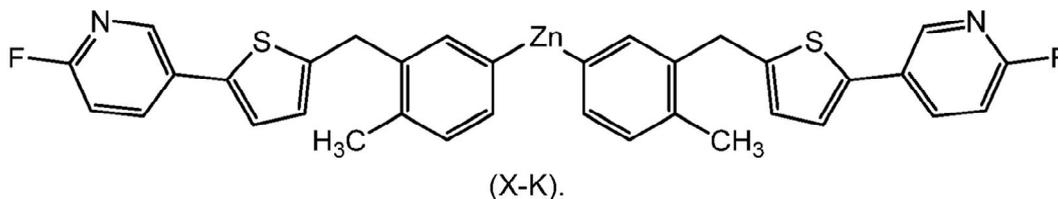
55

en la que Q¹ es como se define aquí, y en el que ambos grupos Q¹ son los mismos. En otra realización de la presente invención, el derivado de zinc di-sustituido de fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (XS)

60



65 y un compuesto de fórmula (X-K)

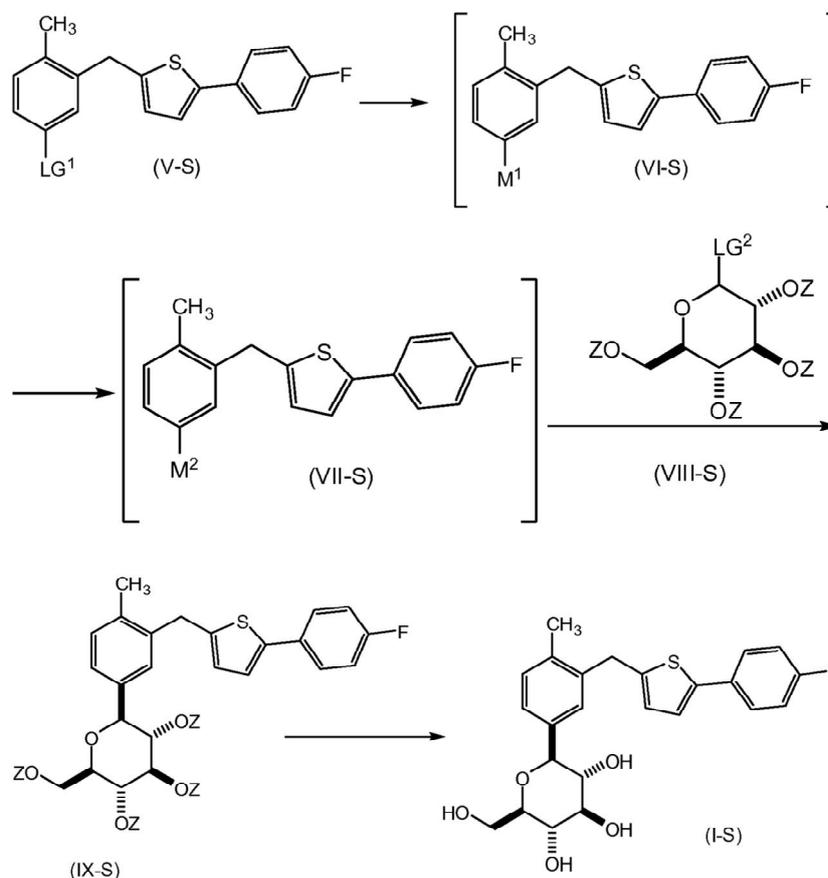


15 **[0142]** El compuesto de fórmula (IX) es de acuerdo con métodos conocidos de-protegidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I). Por ejemplo, cuando cada Z es de pivaloilo, el compuesto de fórmula (IX) puede ser de-protegido por reacción con un alcóxido seleccionado adecuadamente o base de hidróxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de litio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

20 **[0143]** Un experto en la técnica reconocerá que, dependiendo del grupo protector particular Z, otros reactivos se pueden usar en la etapa de desprotección, incluyendo, pero no limitado a, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, de RaNi, un ácido seleccionado adecuadamente, una base seleccionada adecuadamente, fluoruro, y similares.

25 **[0144]** El compuesto de fórmula (I) se aísla preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por extracción, filtración o cromatografía en columna. El compuesto de fórmula (I) es preferiblemente purificado de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.

30 **[0145]** En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (ES), como se indica en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

5 **[0146]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V-S), en el que LG¹ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, yodo, y similares, preferiblemente LG¹ es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un reactivo de organo-litio adecuadamente seleccionado, como litio de trimetilsililmetilo, litio de n-hexilo, litio de sec-butilo, n-butillitio, t-butilo-litio, metilo-litio, y similares, preferiblemente litio de n-hexilo; en el que el reactivo de organo-litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

15 **[0147]** En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butilo, MTBE, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que el disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente la temperatura ambiente, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI-S), en el que M¹ es litio. Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (VI-S).

20 **[0148]** El compuesto de fórmula (VI-S) se hace reaccionar con una sal de zinc adecuadamente seleccionada, tal como dibromuro de zinc (ZnBr₂), diioduro de zinc (ZnI₂), ditriflato de zinc, y similares, preferiblemente ZnBr₂; o con un complejo de amina de haluro de zinc tal como complejo de bromuro de zinc de piridina, complejo de bromuro de zinc de N-metilmorfolina, y similares; en el que la sal de zinc o complejo de amina de haluro de zinc está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares;

30 **[0149]** En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butilo, MTBE, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que el disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII), en la que M² es la especie de zinc correspondiente, por ejemplo, cuando la sal de zinc es ZnBr₂, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII-S), M² es ZnBr; en el que la sal de zinc es ZnI₂, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII-S), M² es ZnI; en el que la sal de zinc es ditriflato de zinc, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII-S), M² es triflato de zinc. Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (VII-S).

40 **[0150]** Preferiblemente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI-S) con una sal de zinc, en presencia de una sal de amina o de litio adecuadamente seleccionado, tal como bromuro de litio, yoduro de litio, piridina, N-metilmorfolina, 2,6-lutidina, TMEDA, y similares; en el que la amina o sal de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares.

45 **[0151]** El compuesto de fórmula (VII-S) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII-S), en el que LG² es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, y similares; preferiblemente, cada grupo protector Z es el mismo, más preferiblemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares, o cualquier cantidad o rango, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

50 **[0152]** En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter di-n-butilo, MTBE, 2-Me-THF, éter ciclopentilmetilo, éter diiodopropilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 95°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S).

65

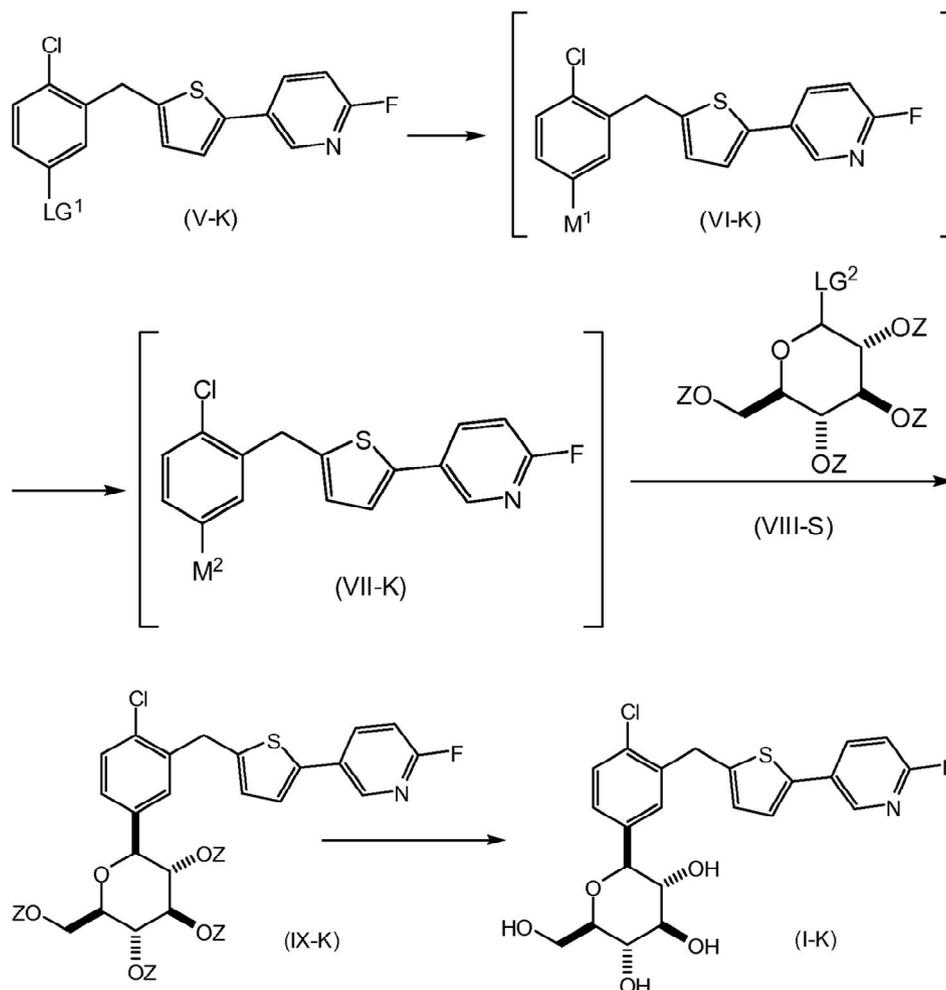
[0153] Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII-S), como una solución en un disolvente hidrocarbonado seleccionado adecuadamente, más preferiblemente un hidrocarburo aromático seleccionado adecuadamente, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares; se añade a una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente de éter seleccionado adecuadamente distinto de THF, tales como éter de diisopropilo, 1,4-dioxano, 2-metilo-THF, MTBE, éter metilo ciclopentilo (CPME), éter di-n-butilo, y similares, más preferiblemente CPME o éter di-n-butilo. Preferiblemente, la mezcla final de disolvente está presente en una relación en volumen de disolvente de éter: disolvente de hidrocarburo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1: 3.

[0154] El compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege según los métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IS). Por ejemplo, en el que cada Z es de pivaloilo, el compuesto de fórmula (IX-S) puede ser desprotegido mediante la reacción con un alcóxido seleccionado adecuadamente o base de hidróxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de litio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

[0155] Un experto en la técnica reconocerá que, dependiendo del grupo protector particular Z, otros reactivos se pueden usar en la etapa de desprotección, incluyendo, pero no limitado a, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, RaNi, un ácido seleccionado adecuadamente, una base seleccionada adecuadamente, fluoruro, y similares.

[0156] El compuesto de fórmula (I-S) se aísla preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por extracción, filtración o cromatografía en columna. El compuesto de fórmula (I) es purificado preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.

[0157] En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IK), como se indica en el Esquema 3, a continuación.



Esquema 3

5 **[0158]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V-K), en el que LG¹ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, yodo, y similares, preferiblemente LG¹ es bromo o yodo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un reactivo de organo-litio adecuadamente seleccionado, como litio de trimetilsililmetilo, litio de n-hexilo, litio de sec-butilo, n-butilo-litio, t-butilo-litio, metilo-litio, y similares, preferiblemente litio de n-hexilo; en el que el reactivo de organo-litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

15 **[0159]** En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butilo, MTBE, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que el disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente la temperatura ambiente, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI-K), en el que M¹ es litio. Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (VI).

25 **[0160]** El compuesto de fórmula (VI-K) se hace reaccionar con una sal de zinc adecuadamente seleccionada, tal como dibromuro de zinc (ZnBr₂), diyoduro de zinc (ZnI₂), ditriflato de zinc, y similares, preferiblemente ZnBr₂; o con un complejo de amina de haluro de zinc tal como complejo de bromuro de zinc de piridina, complejo de bromuro de zinc de N-metilmorfolina, y similares; en el que la sal de zinc o complejo de amina de haluro de zinc está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares;

30 **[0161]** En una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butilo, MTBE, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-K), en el que M² es la especie de zinc correspondiente, por ejemplo, cuando la sal de zinc es ZnBr₂, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII-K), M² es ZnBr; en el que la sal de zinc es ZnI₂, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII-K), M² es ZnI; en el que la sal de zinc es ditriflato zinc, a continuación, en el compuesto de fórmula (VII-K), M² es triflato de zinc. Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (VII-K).

45 **[0162]** Preferiblemente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI-K) con una sal de zinc, en presencia de una sal de amina o de litio adecuadamente seleccionada, tal como bromuro de litio, yoduro de litio, piridina, N-metilmorfolina, 2,6-lutidina, TMEDA, y similares; en el que la amina o sal de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares.

50 **[0163]** El compuesto de fórmula (VII-K) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII-S), en el que LG² es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo; y en el que cada Z es independientemente un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente, por ejemplo Z puede seleccionarse del grupo que consiste en bencilo, benzoilo, pivaloilo, isobutirilo, p-metoxi-bencilo, y similares; preferiblemente, cada grupo protector Z es el mismo, más preferiblemente cada Z es pivaloilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VIII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 molar equivalentes, o cualquier cantidad o rango, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

60 **[0164]** en una mezcla de un disolvente de éter seleccionado adecuadamente y un disolvente de hidrocarburo seleccionado adecuadamente, en el que el disolvente de éter es, por ejemplo, éter dietílico, éter di-n-butilo, MTBE, 2-Me-THF, éter ciclopentilmetilo, y similares, preferiblemente éter di-n-butilo o éter metilo ciclopentilo; y en el que disolvente de hidrocarburo es, por ejemplo tolueno, fluorobenceno, clorobenceno, benzotrifluoruro, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente en la misma mezcla de disolventes tal como se utiliza en la etapa de reacción anterior; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 95°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-K).

- 5 **[0165]** Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII-K), como una solución en un disolvente hidrocarbonado seleccionado adecuadamente, más preferiblemente un hidrocarburo aromático seleccionado adecuadamente, tal como tolueno, xileno, fluorobenceno, clorobenceno, bencotri fluoruro, y similares; se añade a una solución del compuesto de fórmula (VII-S) en un disolvente de éter seleccionado adecuadamente distinto de THF, tales como éter de diisopropilo, 1,4-dioxano, 2-metilo-THF, MTBE, éter metilo ciclopentilo (CPME), éter di-n-butilo, y similares, más preferiblemente CPME o éter di-n-butilo. Preferiblemente, la mezcla final de disolvente está presente en una relación en volumen de disolvente de éter: disolvente de hidrocarburo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.
- 10 **[0166]** El compuesto de fórmula (IX-K) se desprotege según los métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IK). Por ejemplo, en el que cada Z es de pivaloilo, el compuesto de fórmula (IX-K) puede ser de-protegido por reacción con un alcóxido seleccionado adecuadamente o base de hidróxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de litio, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IK).
- 15 **[0167]** Un experto en la técnica reconocerá que, dependiendo del grupo protector particular Z, otros reactivos se pueden usar en la etapa de desprotección, incluyendo, pero no limitado a, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂ Pd(OAc)₂/Et₃SiH, de RaNi, un ácido seleccionado adecuadamente, una base adecuadamente seleccionada, fluoruro, y similares.
- 20 **[0168]** El compuesto de fórmula (IK) se aísla preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por extracción, filtración o cromatografía en columna. El compuesto de fórmula (IK) es más, preferiblemente purificado de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.
- 25 **[0169]** La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita en este documento como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes 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, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o ser un recubrimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril y otros ingredientes se pueden añadir para aumentar la solubilidad o conservación. Suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.
- 30 **[0170]** Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad 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 forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede emplearse. 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, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y tabletas, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma oral más ventajosa de unidad de dosificación, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para administración parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, a través de otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como la ayuda a la solubilidad o para la conservación, pueden incluirse. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en las que los vehículos líquidos de casos apropiados, agentes de suspensión y similares pueden emplearse. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento pueden contener, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o rango, y puede determinarse en una dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto empleado. El uso de administración diaria o dosificación post-periódica puede emplearse.
- 60 **[0170]** Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad 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 forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede emplearse. 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, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y tabletas, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma oral más ventajosa de unidad de dosificación, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para administración parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, a través de otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como la ayuda a la solubilidad o para la conservación, pueden incluirse. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en las que los vehículos líquidos de casos apropiados, agentes de suspensión y similares pueden emplearse. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento pueden contener, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o rango, y puede determinarse en una dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto empleado. El uso de administración diaria o dosificación post-periódica puede emplearse.
- 65

[0171] Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificador o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes 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 quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una 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 retrase su liberación. Una variedad de material puede utilizarse para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0172] Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, adecuadamente jarabes aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

[0173] Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención pueden también llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o rango; preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o rango, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, 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, tabletas, comprimidos, cápsulas (incluyendo cada una la liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

[0174] Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

[0175] Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. 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 de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, sodio cloruro y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

[0176] Las formas líquidas en suspensión adecuadamente aromatizadas o agentes de dispersión tales como las 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 contienen

generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

[0177] Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). 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 Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

[0178] Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

[0179] Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de los trastornos que se describen en este documento.

[0180] Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

[0181] Un experto en la técnica reconocerá que, ensayos tanto *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 trastorno dado.

[0182] Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos, como primero-en-humano, rango de dosis y ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

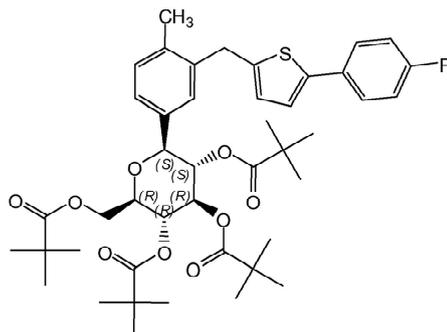
[0183] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a partir de entonces. En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están enumerados para aislarse como un residuo. Se entenderá por alguien de experiencia ordinaria en la técnica 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, un jarabe, y similares.

[0184] Ejemplos 12 a 16 que siguen en el presente documento, describen recetas/procedimientos para la síntesis de compuestos incluidos únicamente como referencia. Uno o más lotes de dichos compuestos se prepararon de acuerdo con recetas/procedimientos descritos en estos Ejemplos.

Ejemplo 1

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiófen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triilo tris(2,2-dimetilpropanoato)

[0185]

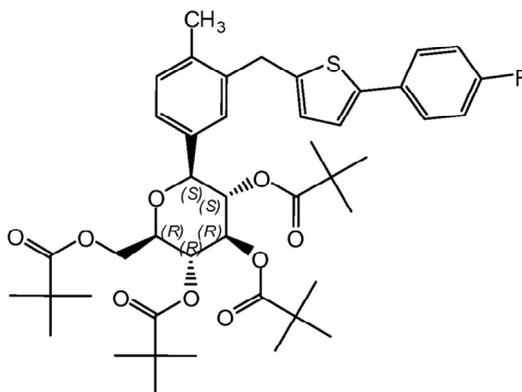


[0186] En un RBF de 250 mL con agitador mecánico, se secó y bajo atmósfera de argón, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)-tiofeno (22,20 mmoles; 9,06 g) se disolvió en una mezcla de se secó y tolueno desgasificado (37,00 mL; 32,23 g) / éter dietílico (37,00 mL; 26,24 g) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -50°C (isopropanol + baño de hielo seco) bajo agitación vigorosa, (trimetilsililo)metilo-litio (1 M en pentano, 37,00 mL) se añadió gota a gota a la mezcla heterogénea. 30 min después del final de la adición, la conversión se comprobó mediante muestreo y metilo-litio(trimetilsililo) adicional se añadió si es necesario. Después de 15 minutos, dibromuro de zinc (22,20 mmoles; 5,00 g). Se añadió (sólido seco adicional de Aldrich) en una parte y se dejó que la mezcla resultante se calentara a 25°C durante 1 hora. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, éter dietílico y pentano se evaporaron bajo presión reducida (400mmHg) a 15°C. Finalmente bromuro de α -D-glucopiranosilo 2,3,4,6-tetraquis(propanoato de 2,2-dimetilo)(10,72 g, 18,50 mmoles) disuelto en tolueno desgasificado (18,50 mL) se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 75°C durante 21 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 100 mL) y acetato de etilo (150 mL). Después de agitación durante 10 min., 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 después sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro. El aceite se purificó por MPLC (cartucho: 330 g SiO₂, sistema de disolvente: 95/5 a 85/15 de heptano/AcOEt) para proporcionar el compuesto del título, ácido (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato) como un único isómero. El espectro ¹H RMN estaba de acuerdo con el espectro ¹H RMN previamente medido para el compuesto del título.

Ejemplo 2

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran tris 3,4,5-triilo (2,2-dimetilpropanoato)

[0187]



[0188] En un reactor Schlenk de 25 mL, secado y bajo atmósfera de argón, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)tiofeno (1,99 mmoles; 813,71 mg) se disolvió en éter de ciclopentilmetilo seco (CPME) (7,2 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -50°C (acetoneitrilo + hielo seco) bajo vigorosa agitación, n-hexilo-litio (2,3 M en hexano, 966,31 μ l) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de 15 minutos, dibromuro de zinc (996,50 μ l; solución 2M en CPME) se añadió y se dejó que la mezcla resultante se calentara a 15°C durante 1,5 horas. Después bromuro de α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetraquis(2,2-dimetilo propanoato de metilo) (1,05 g, 1,81 mmoles) disuelto en CPME desgasificado (1,81 mL) se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y acetato de etilo (15 mL) se añadieron. Después de agitación durante 10 min., 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 de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa para contener el compuesto del título, ácido (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris(2,2-dimetilpropanoato) como un único isómero. El espectro ¹H RMN estaba de acuerdo con el espectro de ¹H RMN previamente medido para el compuesto del título.

Ejemplo 3

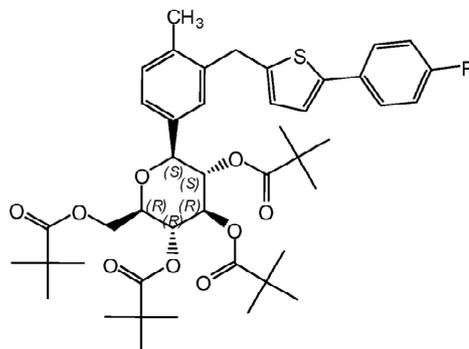
(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-

3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)**[0189]**

5

10

15



20

25

30

35

[0190] En un reactor Schlenk de 25 mL, se seca y bajo atmósfera de argón, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)tiofeno (1,90 mmoles; 775 mg) se disolvió en tolueno (3,45 mL) / éter de dietilo (3,45 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) bajo vigorosa agitación, N-hexilo-litio (2,3 M en hexano, 920,29 μl) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de 15 minutos, dibromuro de zinc (2,07 mmoles; 466 mg) se añadió en una parte y se dejó que la mezcla resultante se calentara a 15°C durante 1,5 horas. Después, la mezcla resultante se enfrió a 0°C y metilo-litio (trimetilsililo) (1 M en pentano, 1,9 mL) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, éter dietílico y hexano se evaporaron bajo presión reducida (400 mmHg) a 15°C . Después bromuro de α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetraquis(2,2-propanoato de dimetilo) (1,73 mmoles; 1,00 g) disuelto en tolueno desgasificado (1,73 mL) se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y acetato de etilo (15 mL) se añadieron. Después de agitación durante 10 min., 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 de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa para contener el compuesto del título, ácido (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloioximetilo)tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triil tris (2,2-dimetilpropanoato) como un único isómero. El espectro ^1H RMN estaba de acuerdo con el espectro de ^1H RMN previamente medido para el compuesto del título.

Ejemplo 4

40

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloioximetilo) tetrahidro-2H-piran tris 3,4,5-triilo (2,2-dimetilpropanoato)

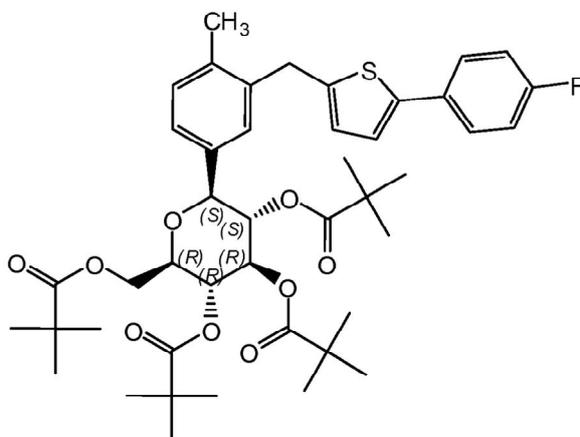
[0191]

45

50

55

60



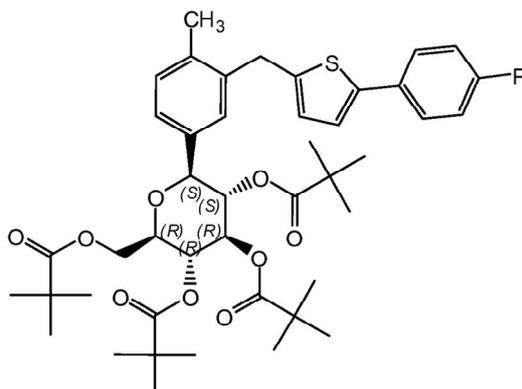
65

[0192] En un reactor Schlenk de 25 mL, secado y bajo atmósfera de argón, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)tiofeno (1,58 mmoles; 643 mg) se disolvió en tolueno (2,86 mL)/2-metiltetrahidrofurano (2,86 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) bajo vigorosa agitación, N-hexilo-litio (2,3 M en hexano; 764 µl) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de 15 minutos, dibromuro de zinc (1,72 mmoles; 387 mg) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (859 µL) se añadió en una parte y se dejó que la mezcla resultante se calentara a 15°C durante 1,5 horas. Después bromuro de α-D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetraquis(propanoato de 2,2-dimetilo)(1,43 mmoles; 830 mg) se disolvió en tolueno desgasificado (1,43 mL) se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y acetato de etilo (15 mL) se añadió. Después de 10 min 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 de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa para contener el compuesto del título (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato) como un único isómero. El espectro ¹H RMN era consistente con el espectro de ¹H RMN previamente medido para el compuesto del título.

Ejemplo 5

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)

[0193]



[0194] En un reactor Schlenk de 25 mL, secado y bajo atmósfera de argón, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)tiofeno (1,90 mmoles; 775 mg) se disolvió en tolueno (3,45 mL)/éter de dietilo (3,45 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) bajo vigorosa agitación, N-hexilo-litio (2,3 M en hexano, 920 µl) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de 15 min, dibromuro de zinc (2,07 mmoles; 466 mg) se añadió en una parte y se dejó que la mezcla resultante se calentara a 15°C durante 1,5 horas. Después de 1 hora, éter dietílico y hexano se evaporaron bajo presión reducida (400 mmHg) a 15°C. Entonces bromuro de α-D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetraquis (2,2-propanoato de dimetilo)(1,73 mmoles; 1,00 g) disuelto en tolueno desgasificado (1,73 mL) se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y acetato de etilo (15 mL). Después de 10 min 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 de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa para contener el compuesto del título, ácido (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris(2,2-dimetilpropanoato) como un único isómero. El espectro ¹H RMN era coherente con el espectro de ¹H RMN medido previamente para el compuesto del título.

Ejemplo 6

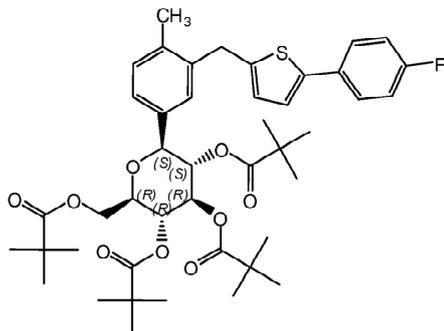
(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)

[0195]

5

10

15



20

25

30

[0196] En un reactor Schlenk de 25 mL, secado y bajo atmósfera de argón, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)tiofeno (2,60 mmoles; 1,06 g) se disolvió en tolueno (4,73 mL)/metoxi-ciclopentano (4,73 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -50°C (acetonitrilo + hielo seco) bajo vigorosa agitación, N-hexilo-litio (2,3 M en hexano, $1,26\ \mu\text{l}$) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de 15 minutos, dibromuro de zinc (2,84 mmoles; 639 mg) se añadió disuelto en metoxi-ciclopentano seco (1,40 mL) gota a gota y se dejó que la mezcla resultante se calentara a 15°C durante 1 hora. Entonces bromuro de α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetraquis(propanoato de 2,2-dimetilo) (2,36 mmoles; 1,37 g) disuelto en tolueno desgasificado (2,36 mL) se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 75°C durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y acetato de etilo (15 mL) se añadió. 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 de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa para contener el compuesto del título, ácido (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato) como un único isómero. El espectro ^1H RMN era consistente con la espectro de ^1H RMN medido previamente para el compuesto del título.

35

Ejemplo 7

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)

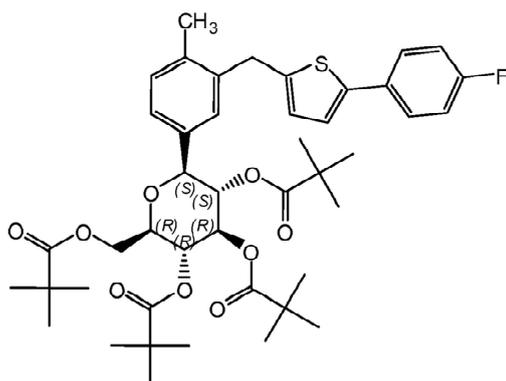
40

[0197]

45

50

55



60

65

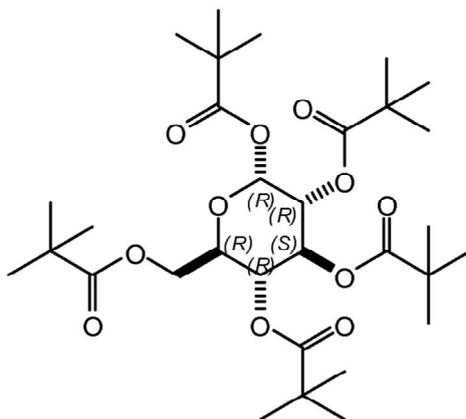
[0198] En un reactor Schlenk de 50 mL en atmósfera de argón a temperatura ambiente, 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)-tiofeno (2,45 mmoles; 1,00 g) se disolvió en n-butilo éter (980 μl)/tolueno (8,8 mL). La temperatura se disminuyó entonces a -60°C . Se añadió gota a gota N-hexilo-litio (2,3 M en hexano, $1,20\ \text{mL}$). Después de 2 horas, se añadió dibromuro de zinc (607 mg) en una parte a -60°C . Se dejó que la mezcla resultante se calentara lentamente a 10°C durante 2 horas. A 10°C , bromuro de α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetraquis(2,2-dimetilo propanoato)(2,69 mmoles; 1,56 g) se añadió disuelto en tolueno (2,69 mL) durante 1 min. 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, finalmente, durante 2 días a 70°C . Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (1 M, 10 mL) y acetato de etilo (15 mL). Después de 10 min 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 de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro, que se determinó mediante HPLC cuantitativa para contener el compuesto del título, ácido (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(tris pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (2,2-dimetilpropanoato) como un solo isómero. El espectro de ^1H RMN era consistente con el espectro de ^1H RMN medido previamente para el compuesto del título.

Ejemplo 8

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo tetraquis(2,2-dimetilpropanoato)

[0199]

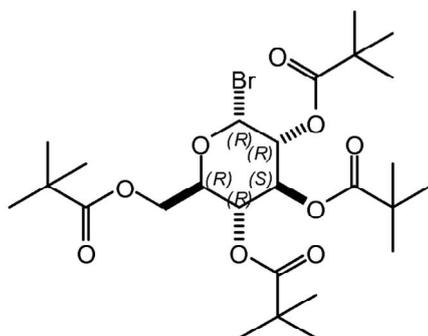


[0200] D-glucosa (25,0 g, 0,139 mol) se suspendió en diclorometano anhidro (416 mL) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C y se agitó durante 10 minutos. Se añadió después a la mezcla resultante TEA (154,7 mL), gota a gota durante aproximadamente 10 a 15 min, con agitación; entonces DMAP (1,25 g, 0,0102 mol) en una parte. A la mezcla resultante se añadió cloruro de pivaloilo (136 mL) diluido con diclorometano (83 mL) a 0°C , durante 30 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, 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 de sodio (550 g en 500 mL de agua DI, 1 N) y después se evaporó hasta un volumen pequeño. Al residuo resultante se le añadió etanol (95%, 240 mL) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo para producir una mezcla homogénea. La mezcla resultante se enfrió a 0°C , lo que resulta en la formación de cristales de color blanco, que se filtró y se secó a vacío a temperatura ambiente, durante la noche, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 9

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)

[0201]



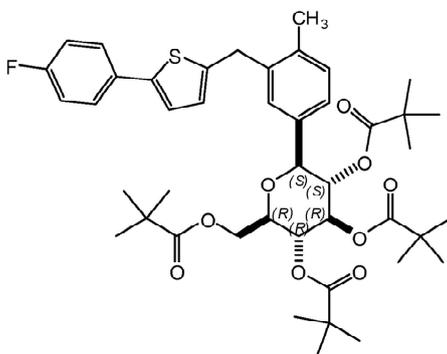
[0202] (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo tetraquis(2,2-dimetilpropanoato)(10,0 g, 16,65 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (100 mL) en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió a continuación bromuro de zinc (0,76 g, 3,33

mmol) y la solución amarilla resultante se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió a continuación bromuro de TMS (10,2 g, 66,58 mmol) diluido con diclorometano (10 mL) durante aproximadamente 15 a 20 min 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. Al filtrado enfriado se añadió solución de bicarbonato de sodio (132 g en 120 mL de agua) a un pH final en el rango de 7-8. Las fases resultantes se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (120 mL) y las capas acuosas combinadas se evaporó hasta un pequeño volumen. Al residuo resultante se le añadió IPA (39,3 g) y la mezcla se calentó para disolver. La mezcla resultante se enfrió a 0°C, lo que resulta en la formación de cristales de color blanco, que se filtró y se secó a vacío a temperatura ambiente, durante la noche, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 10

(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)

[0203]



ETAPA A: Preparación de mezcla de arilo-litio

[0204] 2-(4-fluorofenilo)-5-(5-yodo-2-metilbencilo)-tiofeno (12,81 g, 31,37 mmol) se colocó en un tubo de Schlenk seco bajo una atmósfera de argón. Tolueno anhidro (15,7 mL) y CPME anhidro (9,4 mL) se añadieron mediante una jeringa, sin agitación y la mezcla resultante se enfrió a -45°C y después se agitó. A la mezcla enfriada resultante se añadió n-hexilo-litio (14,3 g, 32,94 mmol), como una solución 2,5 M en hexano (14,3 mL) durante aproximadamente 5 a 10 min; y la mezcla se calentó a -25°C durante 1 hora.

ETAPA B: Preparación del compuesto del título

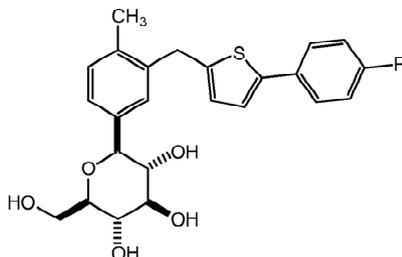
[0205] Bromuro de zinc (3,88 g, 17,25 mmol) y bromuro de litio (2,72 g, 34,50 mmol) se secaron a 200°C en vacío, en CPME anhidro (18,6 mL) en un tubo de Schlenk. Después, la mezcla se añadió mediante una cánula, a -25°C a la mezcla de arilo-litio (preparada como se describe en el paso A anterior) y la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 1 hora. Se añadió a continuación la mezcla resultante de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato) (20,0 g, 34,50 mmol) en tolueno anhidro (31,4 mL). El baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; después se calentó a 65°C durante 48 horas. La suspensión resultante se filtró a través de una frita de vidrio, se enjuagó con tolueno (20 mL) y el filtrado se lavó con solución 1 N de cloruro de amonio (100 mL) y agua (100 mL). El tolueno se separó por destilación a un volumen pequeño. Se añadió metanol (157 mL) al residuo resultante y la mezcla se enfrió a 0°C, lo que resulta en la formación de cristales, que se filtraron y se secaron a vacío a 40°C, durante la noche, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 11

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo) tetrahidro-2H-piran 3,4,5-triilo

[0206]

5



10

15 **[0207]** (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-((5-(4-fluorofenilo)tiofen-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)(39,0 g, 50,0 mmol) se suspendió en metanol (150 mL) a temperatura ambiente. Se añadió solución de metóxido de sodio (9,3 mL) y la suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente, se calentó a 60°C durante 16 horas y después se enfrió. A la solución amarilla resultante a continuación se añadió agua (50 mL) y semillas para el compuesto del título. Se añadió una parte adicional de agua (50 mL), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, dando como resultado la formación de un precipitado, que se recogió por filtración para dar el compuesto del título.

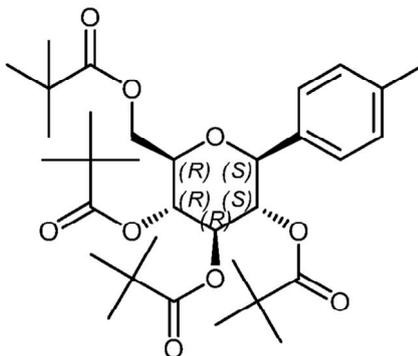
20

Ejemplo 12

25 (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(pivaloiloximetilo)-6-p-toliltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triiltris (2,2-dimetilpropanoato)

[0208]

30



35

40

45 **[0209]** En un tubo Schlenk de 10 mL en atmósfera de argón, se añadió una solución de hexilmagnesato de dilitio de butilo (0,4 eq, 0,35 mmol) gota a gota a una mezcla de 4-yodotolueno (230 mg, 1,04 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,43 mL) y n-dibutiléter anhidro (0,26 mL) a 0°C. Después del intercambio completo de halógeno-metal (como se determina por GC o HPLC), una solución de ZnBr₂•LiBr en dibutiléter (34 % en peso, 0,6 eq, 0,52 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)(1 eq, 500 mg, 0,86 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,86 mL) se añadió a la mezcla de organozinc. La mezcla resultante se calentó a 100°C hasta que la conversión completa (determinada por GC). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se inactivó con HCl 1 M acuoso (10 mL). Las dos capas se separaron entonces. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), y después se lavó con una solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó a través de una columna pre-ensugada y se concentró en un rotavaporator a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un residuo.

50

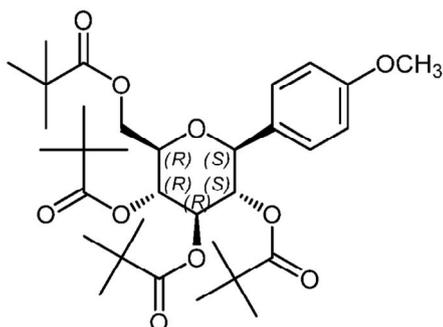
55

Ejemplo 13

60 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-metoxifenilo)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triiltris (2,2-dimetilpropanoato)

[0210]

65

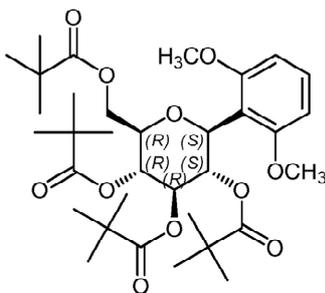


[0211] En un tubo Schlenk de 10 mL en atmósfera de argón, se añadió una solución de hexilmagnesato de dilio de butilo (0,4 eq, 0,35 mmol) gota a gota a una mezcla de 4-yodoanisol (250 mg, 1,04 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,43 mL) y n-dibutiléter anhidro (0,26 mL) a 0°C. Después del intercambio completo de halógeno-metal, una solución de ZnBr₂ • LiBr en dibutiléter (34 en peso%, 0,6 eq, 0,52 mmol) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)(1 eq, 500 mg, 0,86 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,86 mL) se añadió a la mezcla de organozinc. La mezcla resultante se calentó a 100°C hasta que la conversión completa (determinada por GC). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 1M (10 mL). Las dos capas se separaron entonces. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), y después se lavó con una solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó a través de una columna pre-ensugada y se concentró en rotavaporator a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cristalización para dar el compuesto del título como un residuo.

Ejemplo 14

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2,6-dimetoxifenilo)-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)

[0212]

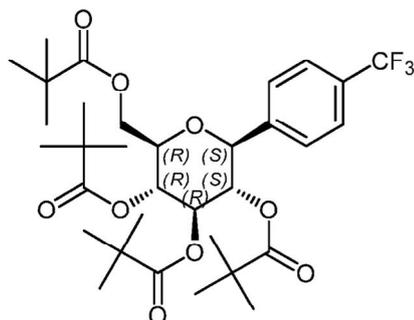


[0213] En un tubo Schlenk de 10 mL en atmósfera de argón, se añadió una solución de litio de sec-butilo (1,2 eq, 4,14 mmol) gota a gota a una mezcla de 1,3-dimetoxibenceno (0,54 mL, 4,14 mmol) disuelto en tolueno anhidro (1,72 mL) y n-dibutiléter anhidro (1,04 mL) a 0°C. Después del intercambio completo de halógeno-metal, una solución de ZnBr₂ • LiBr en dibutiléter-(34 % en peso, 0,6 eq, 2,07 mmol) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)(1 eq, 2,000 mg, 3,45 mmol) disuelto en tolueno anhidro (3,44 mL) se añadió a la mezcla de organozinc. La mezcla resultante se calentó a 100°C hasta la conversión completa (determinada por GC). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se inactivó con HCl 1M acuosa (40 mL). Las dos capas se separaron entonces. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (40 mL), y después se lavó con una solución de salmuera (40 mL). La capa orgánica se secó a través de una columna pre-ensugada y se concentró en rotavaporator a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un residuo.

Ejemplo 15

(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(pivaloiloximetilo)-6-(4-(trifluorometilo)fenilo)tetrahidro-2 H tris-piran-3,4,5-triilo (2,2-dimetilpropanoato)

[0214]



5

10

15

[0215] En un tubo Schlenk de 10 mL en atmósfera de argón, se añadió una solución de hexilmagnesato de dilitio de butilo (0,4 eq, 0,35 mmol) gota a gota a una mezcla de 4-yodobenzotrifluoruro (0,15 mL, 1,04 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,43 mL) y n-dibutiléter anhidro (0,26 mL) a -50°C. Después de intercambio completo de halógeno-metal, una solución de ZnBr₂ • LiBr en dibutiléter (34 % en peso, 0,6 eq, 0,52 mmol) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)(1 eq, 500 mg, 0,86 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,86 mL) se añadió a la mezcla de organozinc. La mezcla resultante se calentó a 100°C hasta la conversión completa (determinada por GC). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se inactivó con HCl 1 M acuoso (10 mL). Las dos capas se separaron entonces. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), y después se lavó con una solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó a través de una columna pre-ensvasada y se concentró en rotavaporator a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante purificación en fase inversa (Kromasil C18) para dar el compuesto del título como un residuo.

20

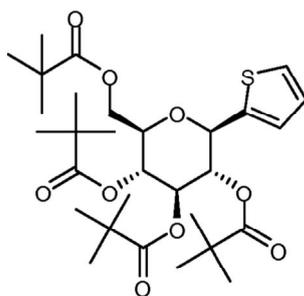
25

30

Ejemplo 16(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(pivaloiloximetilo)-6-(tiofeno-2-ilo)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triiltris (2,2-di-metilpropanoato)

35

[0216]



40

45

50

[0217] En un tubo Schlenk de 10 mL en atmósfera de argón, se añadió una solución de hexilmagnesato de dilitio de butilo (0,4 eq, 0,35 mmol) gota a gota a una mezcla de 2-yodotifeno (0,115mL, 1,04 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,43 mL) y n-dibutiléter anhidro (0,26 mL) a 0°C. Después de intercambio completo de halógeno-metal, una solución de ZnBr₂•LiBr en dibutiléter (34 % en peso, 0,6 eq, 0,52 mmol) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, (2R,3R,4S,5R,6R)-2-bromo-6-(pivaloiloximetilo)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo tris (2,2-dimetilpropanoato)(1 eq, 500 mg, 0,86 mmol) disuelto en tolueno anhidro (0,86 mL) se añadió a la mezcla de organozinc. La mezcla resultante se calentó a 100°C hasta que la conversión completa (control por GC). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se inactivó con solución acuosa de HCl 1M (10 mL). Las dos capas se separaron entonces. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL), y después se lavó con una solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó a través de una columna pre-ensvasada y se concentró en rotavaporator a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante purificación en fase inversa (Kromasil C18) para dar el compuesto del título como un residuo.

55

60

65 Ejemplo 17

Formulación sólida, oral - Ejemplo profético

5 **[0218]** Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 11 anterior, se formula con lactosa suficiente finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

10 **[0219]** Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se comprenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

15

20

25

30

35

40

45

50

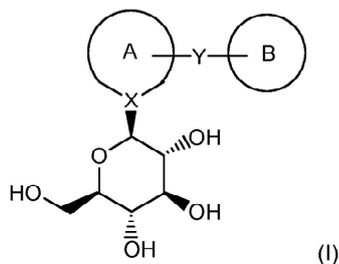
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



donde el anillo A y el anillo B son uno de los siguientes:

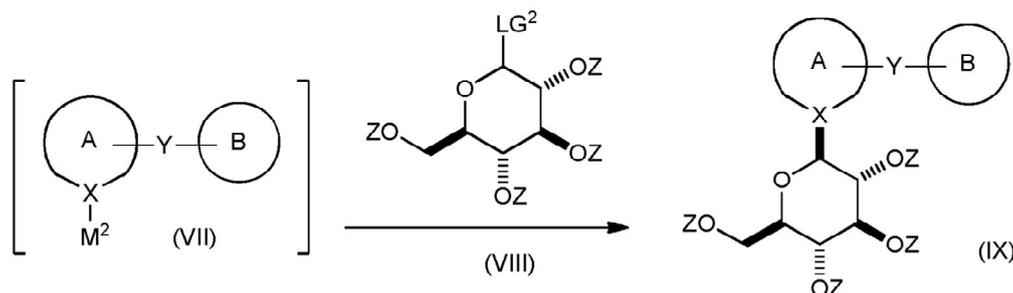
- (1) el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido insaturado monocíclico heterocíclico, un anillo heterobíciclico opcionalmente sustituido insaturado fusionado o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o
- (2) el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido insaturado monocíclico heterocíclico, o un anillo heterobíciclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico de anillo heterobíciclico condensado; o
- (3) el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido heterobíciclico insaturado fusionado, en el que el resto de azúcar X-(azúcar) y el resto -Y-(Anillo B) son ambos en el mismo anillo heterocíclico de anillo fusionado heterobíciclico, y el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido insaturado monocíclico heterocíclico, un anillo heterobíciclico insaturado fusionado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

X es un átomo de carbono;

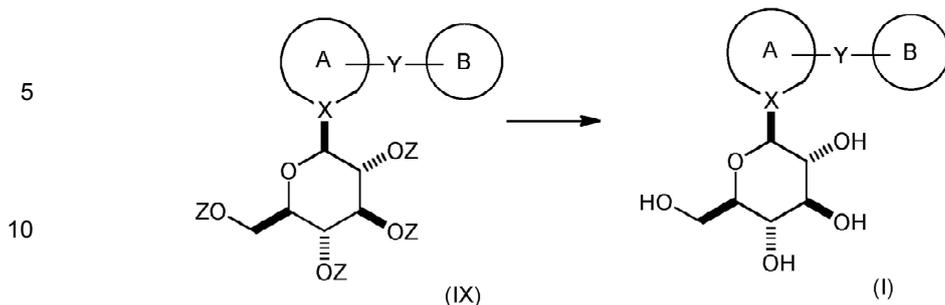
Y es $-(CH_2)_n-$; en donde n es 1 o 2;

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

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

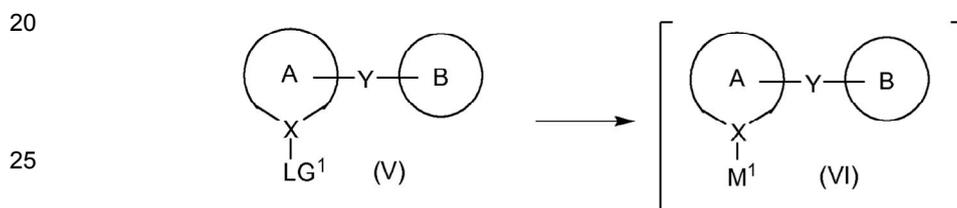


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII), en la que M^2 es una especie de zinc, con un compuesto de fórmula (VIII), en la que cada Z es un grupo protector de oxígeno seleccionado independientemente y en el que LG^2 es un grupo saliente; en una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de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

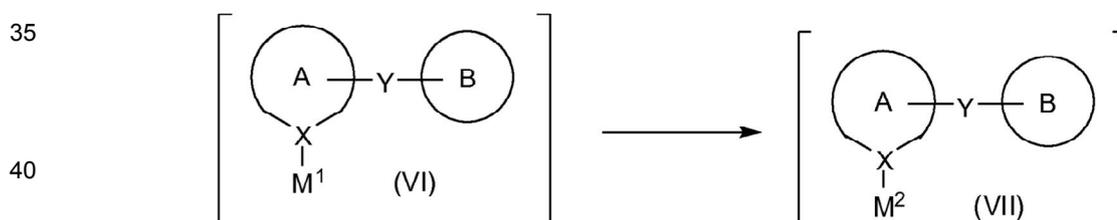


15 de-proteger el compuesto de fórmula (IX); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

2. Un proceso como en la Reivindicación 1, que comprende además



30 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), en la que LG^1 es un grupo saliente, con un reactivo de organo-litio; en una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI), en la que M^1 es litio;



45 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con una sal de zinc o un complejo de amina de haluro de zinc; en una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

3. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que M^2 es $ZnBr$, Z es pivaloilo y LG^2 es bromo.

4. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (VIII) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares.

5. Un proceso como en la Reivindicación 2, en el que el reactivo de organo-litio es litio n-hexilo; y en el que el litio n-hexilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares.

6. Un proceso como en la Reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con una sal de zinc; en el que la sal de zinc es dibromuro de zinc y en el que el dibromuro de zinc está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares.

7. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que

X es un átomo de carbono;

Anillo A se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo y 4-clorofenilo;

Y es $-CH_2-$ y está unido en la posición 3 del anillo A; y

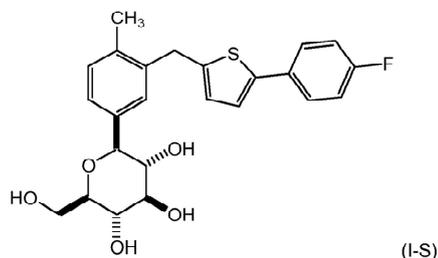
Anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(5-(4-fluorofenilo)-tienilo) y 2-(5-(6-fluoro-pirid-3-ilo)-tienilo).

8. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que X es un átomo de carbono; El anillo A es 4-metilo-fenilo; Y es -CH₂- y está unido en la posición 3 del anillo A; y el anillo B es 5-(4-fluorofenilo)-tien-2-ilo.

5 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

10

15

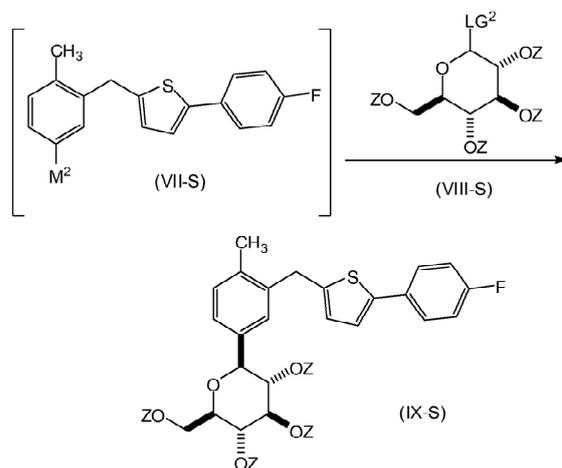


20 o solvato del mismo; que comprende

25

30

35



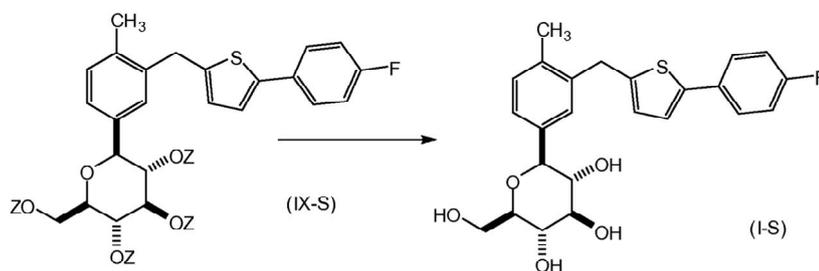
40

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII-S), en el que M² es una especie de zinc, 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; en una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S);

45

50

55



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

60 10. Un proceso como en la Reivindicación 9, en el que M² es ZnBr.

11. Un proceso como en la Reivindicación 9, en el que cada Z es de pivaloilo y en el que LG² es bromo.

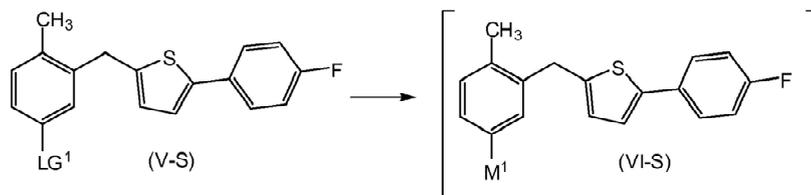
65 12. Un proceso como en la Reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares.

13. Un proceso como en la Reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares.

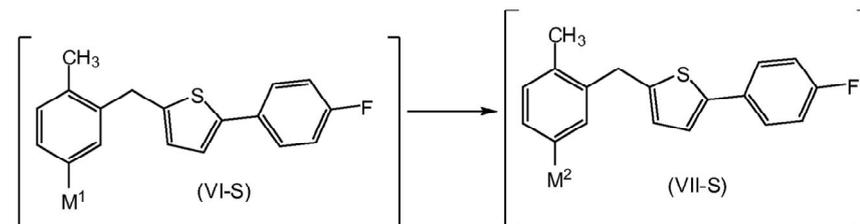
14. Un proceso como en la Reivindicación 9, en el que se añade el compuesto de fórmula (VIII-S) en una solución de disolvente de hidrocarburo en el compuesto de fórmula (VII-S) en una solución del disolvente éter.

15. Un proceso como en la Reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (VII-S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII-S) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 95°C.

16. Un proceso como en la Reivindicación 9, que comprende además



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), en el que LG¹ es un grupo saliente; con un reactivo de organo-litio; en una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI-S), en el que M¹ es litio;



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI-S) con una sal de zinc o un complejo de amina de haluro de zinc; en una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S).

17. Un proceso como en la Reivindicación 16, en el que el reactivo de organo-litio es litio n-hexilo.

18. Un proceso como en la Reivindicación 16, en el que el reactivo de organo-litio está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares.

19. Un proceso como en la Reivindicación 18, en el que el reactivo de organo-litio está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares.

20. Un proceso como el de cualquiera de la reivindicación 1, la reivindicación 2, la reivindicación 9 o la reivindicación 16, en el que el disolvente de éter es éter di-n-butilo o éter de metilo de ciclopentilo y en el que el disolvente de hidrocarburo es tolueno.

21. Un proceso como en la Reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (V-S) se hace reaccionar con el reactivo de organo-litio a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente temperatura ambiente.

22. Un proceso como en la reivindicación 2 o la reivindicación 16, en el que la sal de zinc se selecciona del grupo que consiste de dibromuro de zinc (ZnBr₂), diioduro de zinc (ZnI₂) y ditriflato de zinc; y en el que el complejo de amina de haluro de zinc se selecciona del grupo que consiste en complejo de bromuro de zinc de piridina y complejo de bromuro de zinc de N-metilmorfolina.

23. Un proceso como en la Reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (VI-S) se hace reaccionar con una sal de zinc; y en el que la sal de zinc es dibromuro de zinc.

24. Un proceso como en la Reivindicación 23, en el que el dibromuro de zinc está presente en una cantidad en el

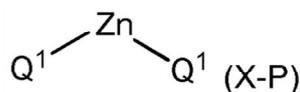
intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares.

25. Un proceso como en la Reivindicación 24, en el que el dibromuro de zinc está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

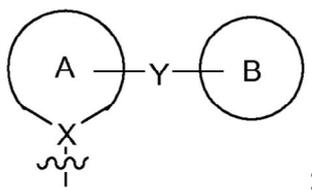
26. Un proceso como en la Reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (VI-S) se hace reaccionar con una sal de zinc en presencia de una sal de amina o de litio.

27. Un proceso como en la Reivindicación 26, en el que la sal de amina o de litio se selecciona del grupo que consiste en bromuro de litio, yoduro de litio, piridina, N-metilmorfolina, 2,6-lutidina y TMEDA; y en el que la amina o sal de litio está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares.

28. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (X-P)



en el que ambos grupos de Q¹ son los mismos y son



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

(1) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido insaturado monocíclico heterocíclico, un anillo heterobíclico opcionalmente sustituido insaturado fusionado o un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o

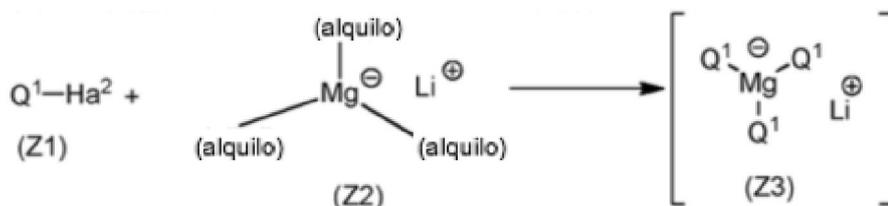
(2) El anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, y el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido insaturado monocíclico heterocíclico, o un anillo heterobíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido en el que Y está unido al anillo heterocíclico de anillo heterobíclico condensado; o

(3) el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido heterobíclico insaturado fusionado, en el que el resto de azúcar X-(azúcar) y el resto -Y-(Anillo B) son ambos en el mismo anillo heterocíclico de anillo fusionado heterobíclico, y el anillo B es un anillo opcionalmente sustituido insaturado monocíclico heterocíclico, un anillo heterobíclico opcionalmente sustituido insaturado fusionado, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

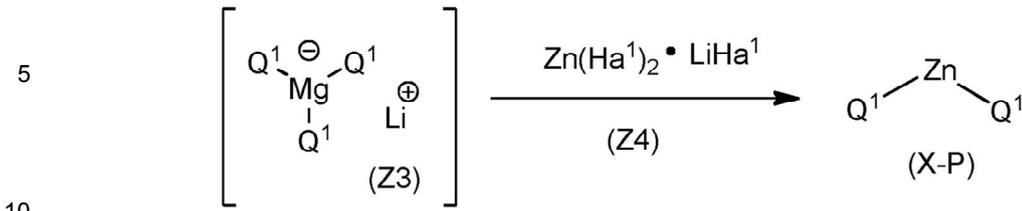
X es un átomo de carbono;

Y es -(CH₂)_n-; en donde n es 1 o 2;

a condición de que en el anillo A, X es parte de un enlace insaturado;



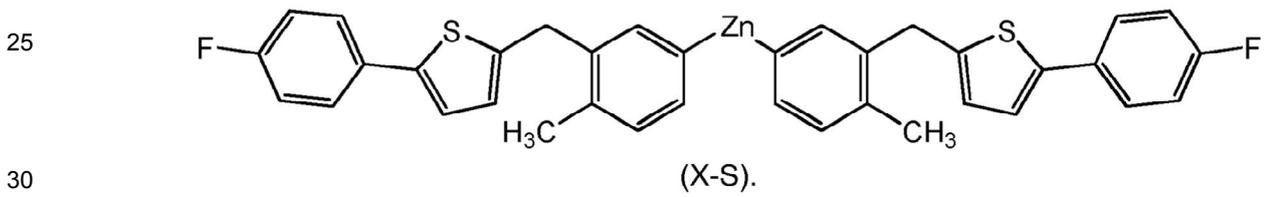
haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Z1), en el que Ha² es un halógeno, con un magnesato de trialquilo de litio, un compuesto de fórmula (Z2); en un disolvente adecuadamente seleccionado anhidro orgánico o una mezcla o disolventes orgánicos anhidros; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Z3);



15 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Z3) con un complejo de zinc-haluro de litio haluro, un compuesto de fórmula (Z4), en el que Ha¹ es un halógeno; en un disolvente adecuadamente seleccionado anhidro orgánico o una mezcla o disolventes orgánicos anhidros; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XP).

20 **29.** Un proceso como en la Reivindicación 28, en el que el compuesto de fórmula (Z2) es hexilmagnesato de litio-dibutilo; y en el que el compuesto de fórmula (Z4) es complejo de bromuro de bromuro-litio de zinc.

30. Un proceso como en la Reivindicación 28, en el que el compuesto de fórmula (XP) es un compuesto de fórmula (XS)



35

40

45

50

55

60

65