

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 504**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2008 PCT/US2008/075700**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009 WO09035969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2008 E 08831144 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2200606**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT**

30 Prioridad:

10.09.2007 US 971067 P
03.01.2008 US 18822

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2017

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (50.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE y
mitsubishi tanabe pharma corporation
(50.0%)

72 Inventor/es:

ABDEL-MAGID, AHMED F.;
CHISHOLM, MAUREEN;
MEHRMAN, STEVEN;
SCOTT, LORRAINE;
WELLS, KENNETH M.;
ZHANG-PLASKET, FAN;
NOMURA, SUMIHIRO;
HONGU, MITSUYA y
KOGA, YUICHI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 647 504 T3

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

Proceso para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Recientemente, se ha informado que la hiperglucemia participa en la aparición y deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, teoría de la toxicidad de la glucosa. Concretamente, la hiperglucemia crónica lleva 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 tal manera que la diabetes mellitus se auto-exacerba [véase, Diabetología, vol. 28, p. 119 (1985); Diabetes Care, vol. 13, p. 610 (1990), etc.]. Por lo tanto, tratando la hiperglucemia, el ciclo de auto-exacerbado anteriormente mencionado se interrumpe de tal manera que la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus se hace posible.

Como uno de los métodos para tratar la hiperglucemia, se considera el excretar una cantidad en exceso de glucosa en la orina de tal manera que la concentración de glucosa en sangre se normalice. Por ejemplo, inhibiendo el transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el túbulo contorneado proximal del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, por lo que se promueve la excreción de glucosa en la orina de tal manera que se disminuye el nivel de glucosa en sangre. De hecho está confirmado que por administración subcutánea continua de phlorizin que tiene actividad inhibidora de SGLT en modelos animales diabéticos, se normaliza la hiperglucemia y el nivel de glucosa en sangre del mismo puede mantenerse normal durante un largo tiempo de tal manera que se mejoran la secreción de insulina y la resistencia a la insulina [véase, Journal of Clinical Investigation, vol. 79, p. 1510 (1987); *ibid.*, vol. 80, p. 1037 (1987); *ibid.*, vol. 87, p. 561 (1991), etc.].

Adicionalmente, tratando modelos animales diabéticos con agentes inhibidores de SGLT durante un largo tiempo, se mejoran la respuesta a la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales sin incurrir en ningún efecto adverso en el riñón o el desequilibrio en niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado, se evitan la aparición y progreso de nefropatías diabéticas y neuropatías diabéticas [véase, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, p. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, p. 578 (2001), Ueta, Ishihara, Matsumoto, Oku, Nawano, Fujita, Saito, Arakawa, Life Sci., in press (2005), etc.].

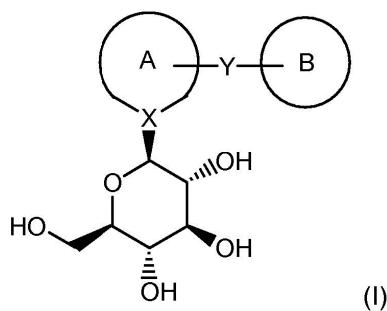
De lo anterior, puede esperarse que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina disminuyendo el nivel de glucosa en sangre de pacientes diabéticos y evitando además la aparición y progreso de diabetes mellitus y complicaciones diabéticas.

SUMARIO DE LA INVENCION

55 La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I)

60

65



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

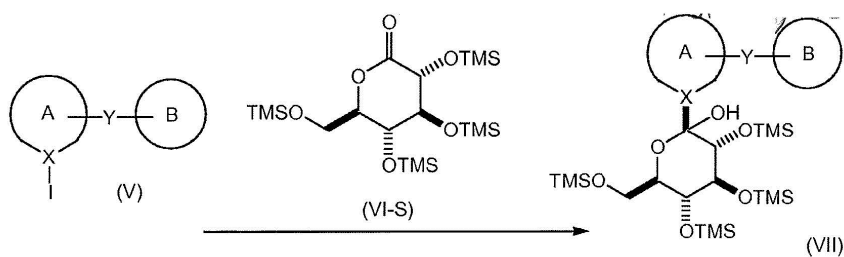
- 20 (1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíciclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;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

30 X es un átomo de carbono;

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

siempre que en el Anillo A, X es parte de un enlace insaturado;

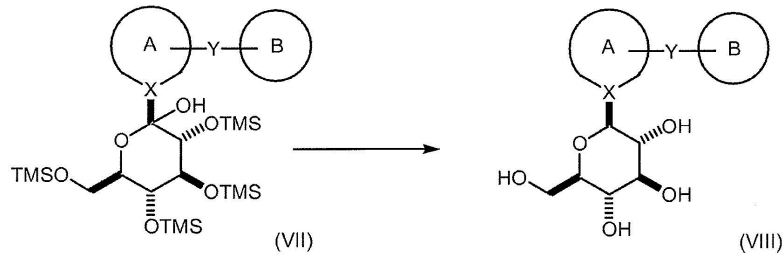
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo; que comprende



50 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI-S), en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de (trimetilsilil)metil litio, 2,4,6-trimetilfenil litio y (trietilsilil)metil litio en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente -78°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII); y en el que el alquil litio se añade a una mezcla del

55 compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (VI-S)

5

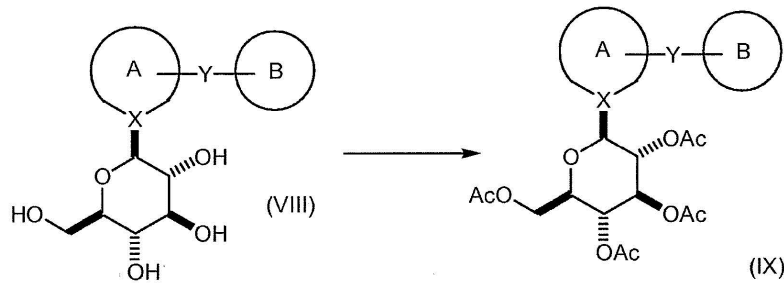


10

15

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con BF_3OEt_2 , en presencia de un trialquilsilano, en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII);

20



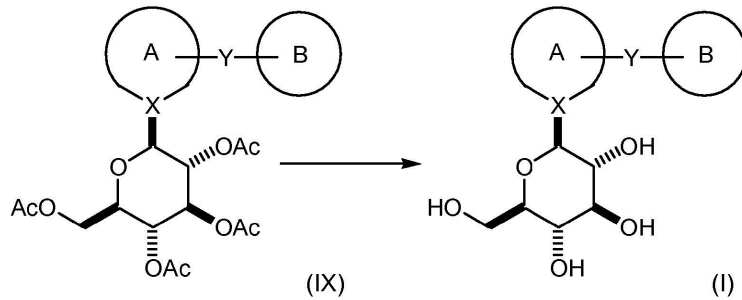
25

30

35

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base orgánica, puro o en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX); y

40



45

50

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

55

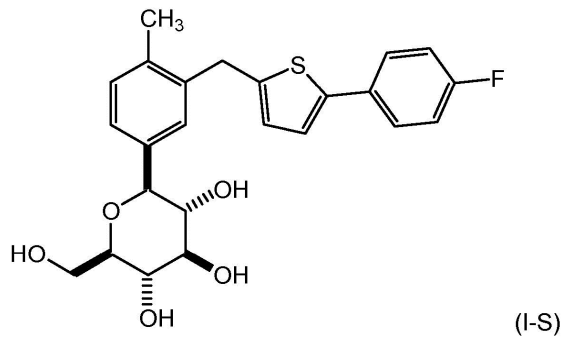
En una realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

60

65

5

10



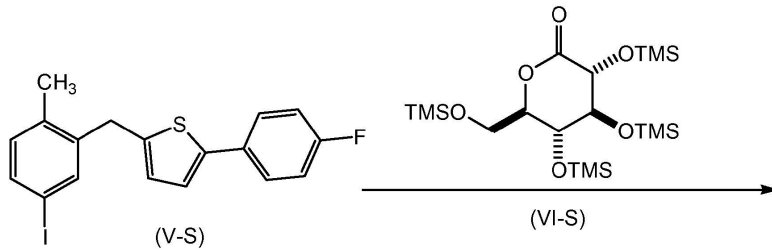
15

20

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

25

30

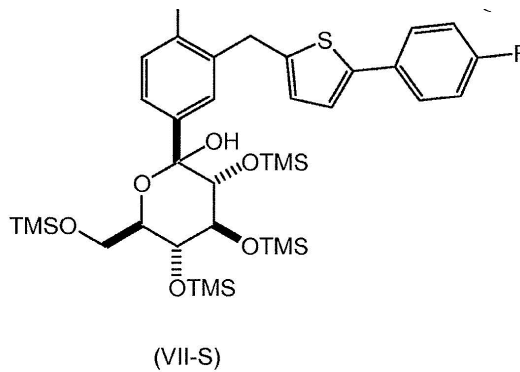


35

40

45

50



55

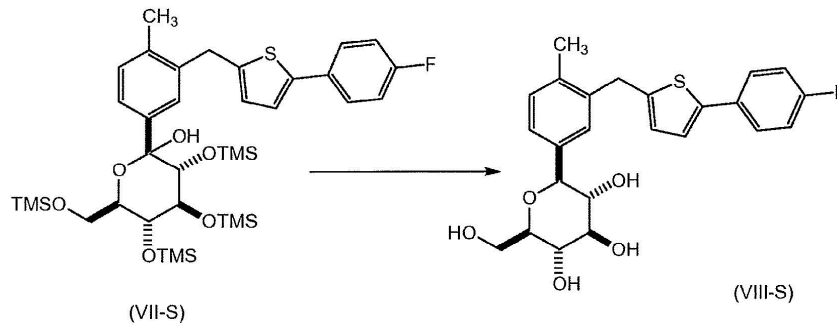
60

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), con un compuesto de fórmula (VI-S), en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de (trimetilsilil)metil litio, 2-4-6 trimetilfenil litio y (trietilsilil)metil litio, en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -78° C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S); y en donde el alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula V-S y (VI-S)

65

5

10

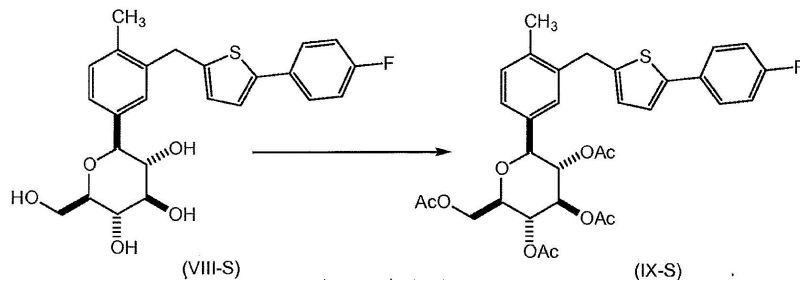


15

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII-S) con BF_3OEt_2 , en presencia de un trialquilsilano, en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S);

20

25



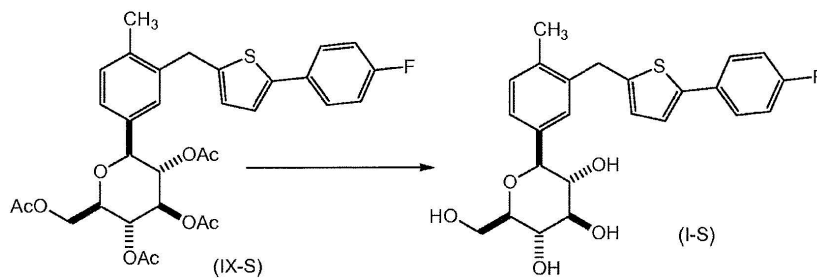
30

35

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) con anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base orgánica, puro o en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S); y

40

45



50

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

55

También se divulga un proceso para la recristalización de un compuesto de fórmula (I-S). En una realización el compuesto de fórmula (I-S) se recristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y agua, usando heptano como un anti-solvente.

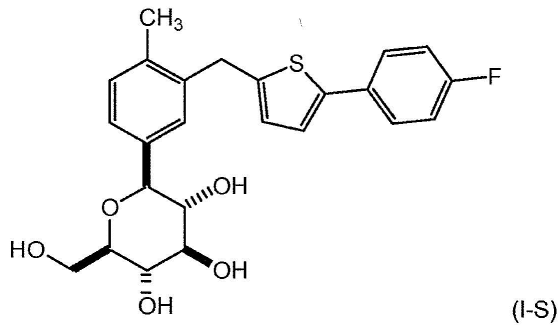
60

En la presente se describe una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S)

65

5

10



15

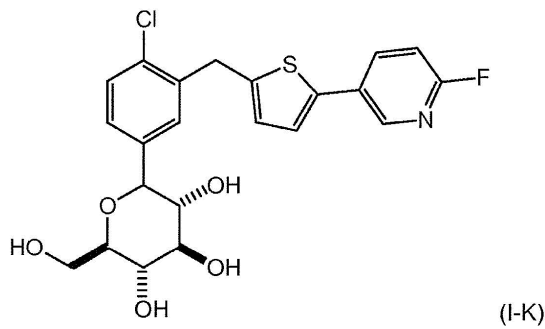
caracterizada por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo como se describe en la presente. En la presente se divulga una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) preparada recristalizando un compuesto de fórmula (I-S) a partir de una mezcla de acetato de etilo y agua, y usando heptano como un anti-solvente.

20

En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-K)

25

30



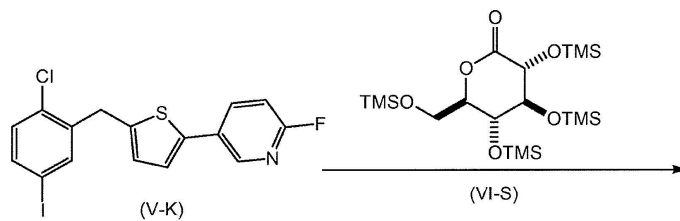
35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (también conocido como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno) que comprende

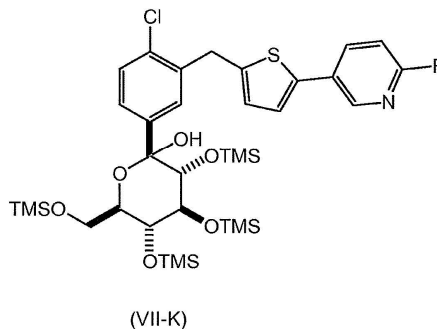
45

50



55

60



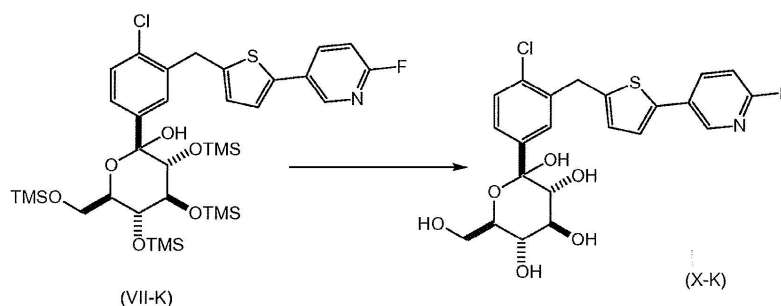
65

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-K), con un compuesto de fórmula (VI-S), en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de (trimetilsilil)metil litio, 2,4,6-trimetilfenil litio y (triethylsilyl)metil litio, en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-K); y en el que el alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V-K) y el compuesto de fórmula (VII-K)

5

10

15



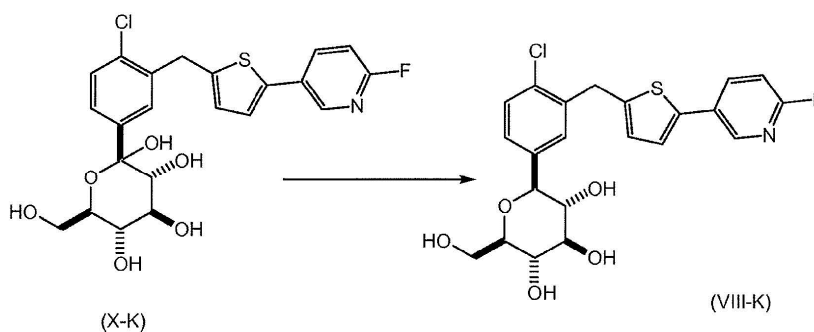
20

desproteger el compuesto de fórmula (VII-K) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X-K);

25

30

35

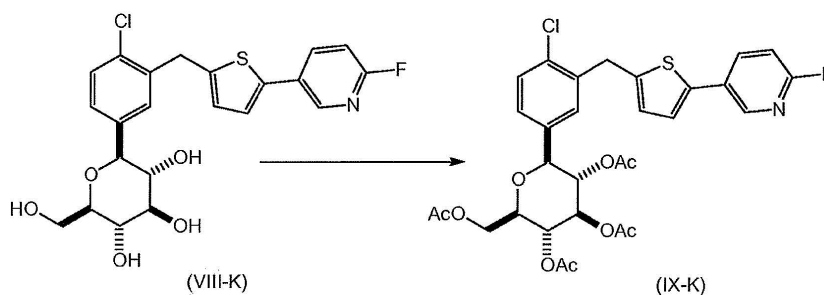


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-K) con BF_3OEt_2 , en presencia de un trialquilsilano, en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-K);

40

45

50

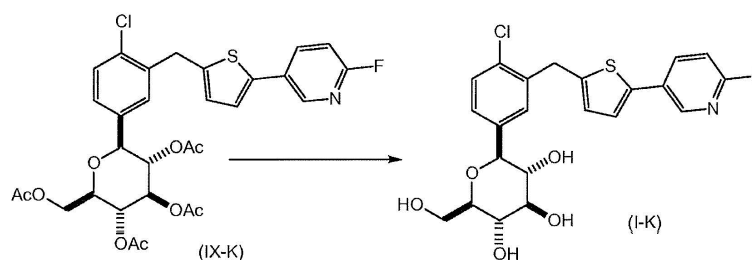


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-K) con anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base orgánica, puro o en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-K); y

55

60

65



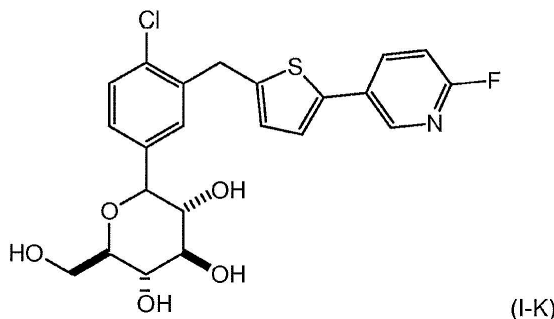
desproteger el compuesto de fórmula (IX-K) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-K).

En la presente se describe una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K)

5

10

15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (también conocido como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno), dicha forma cristalina puede estar caracterizada por sus picos de patrón de difracción de rayos X de polvo, como se describe en la presente. Se divulga un proceso para la preparación y/o aislamiento de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K).

25

También se divulga un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente.

30

En la presente se describe una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente. Puede prepararse una composición farmacéutica hecha mezclando el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente se describe un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

35

Se divulga en la presente una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) o una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K). Una composición farmacéutica hecha mezclando una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) o una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K), como se describe en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente se divulga un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) o una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K), como se describe en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

40

45

En la presente se divulgan métodos para tratar un trastorno mediado por SGLT (incluyendo tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización retrasada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión), que comprende administrar al sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos, formas cristalinas o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

50

Ejemplificando adicionalmente la invención hay métodos para tratar diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos, formas cristalinas o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, solas o en combinación con al menos un agente antidiabético, agente para tratar complicaciones diabéticas, agente anti-obesidad, agente antihipertensivo, agente antiplaquetario, agente antiaterosclerótico y/o agente hipolipidémico.

55

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

60

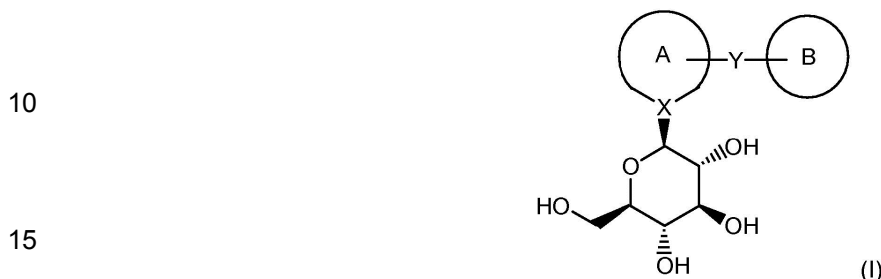
La Figura 1 ilustra un patrón de XRD representativo para la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S).
 La Figura 2 ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos X representativo de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K), medido en un difractor de rayos X RINT-ULTIMA3, Rigaku, Tokio, Japón.
 La Figura 3 ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K), medido en un difractor de rayos X X'Pert Pro MPD, Philips.
 La Figura 4 ilustra un espectro infrarrojo representativo del cristalino del compuesto de fórmula (I-K) en aceite mineral.
 La Figura 5 ilustra un espectro infrarrojo representativo del cristalino del compuesto de fórmula (I-K) de un

65

pellet KBr.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I)



20 en el que X, Y, el Anillo A y el Anillo B son como se definen en la presente. Los compuestos de fórmula (I) muestran una actividad inhibitoria contra el transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el intestino y el riñón de especies mamíferas, y es útil en el tratamiento de diabetes mellitus o complicaciones diabéticas como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y cicatrización retrasada de heridas. Un experto en la técnica reconocerá además que cualquiera de los compuestos o formas cristalinas descritas en la presente pueden usarse, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos y/o agentes para el tratamiento de otras enfermedades; y puede administrarse en la misma forma de dosificación, o en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

30 La publicación de PCT WO 2005/012326 divulga un clase de compuestos que son inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT), incluyendo el compuesto de fórmula (I-K), también conocido como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno, y el compuesto de fórmula (I-S), también conocido como 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno. La publicación de PCT WO 2005/012326 divulga además el uso de dichos compuestos, incluyendo el compuesto de fórmula (I-K) y el compuesto de fórmula (I-S), para el tratamiento de diabetes, obesidad, complicaciones diabéticas, y similares.

35 La presente invención está además dirigida a procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un compuesto de Fórmula (I-K) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En la presente se describen una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) y una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K), como se describen en la presente con más detalle. También se describen en la presente procesos para la preparación de las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I-S) y el compuesto de fórmula (I-K) como se describen en la presente con más detalle.

El término "**átomo de halógeno**" o "**halo**" significa cloro, bromo y flúor, y prefiriéndose el cloro y el flúor.

45 El término "**grupo alquilo**" significa una cadena de hidrocarburos monovalente saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Es preferible el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, grupo isobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo heptilo, grupo 4,4-dimetilpentilo, grupo octilo, grupo 2,2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo, y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede opcional e independientemente estar sustituido por de 1 a 4 sustituyentes como se enumera a continuación, si es necesario.

55 El término "**grupo alquileno**" o "**alquileno**" significa una cadena de hidrocarburos saturada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Es preferible el grupo alquileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo trimetileno, etc. si es necesario, el grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo alquilo" anteriormente mencionado. Donde los grupos alquileno como se han definido anteriormente se unen en dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo anillado de cinco, seis, o siete miembros junto con los átomos de carbono al que están unidos, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se define a continuación.

65 El término "**grupo alqueniilo**" significa una cadena de hidrocarburos monovalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble. El grupo alqueniilo preferible es un grupo

alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo vinilo, grupo 2-propeno, grupo 3-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 4-penteno, grupo 3-penteno, grupo 2-hexeno, grupo 3-hexeno, grupo 2-hepteno, grupo 3-hepteno, grupo 4-hepteno, grupo 3-octeno, grupo 3-noneno, grupo 4-deceno, grupo 3-undeceno, grupo 4-dodeceno, grupo 4,8,12-tetradecatrieno, etc. El grupo alqueno puede estar opcional e independientemente sustituido por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El término "**grupo alqueno**" significa una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble. Es preferible el grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo vinilo, grupo propeno, grupo butadieno, etc. Si es necesario, el grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Donde los grupos alqueno como se definen anteriormente se unen en dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo anillado de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo de benceno fusionado) junto con los átomos de carbono al que están unidos, y pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El término "**grupo alquino**" significa una cadena de hidrocarburos monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple. El grupo alquino preferible es un grupo alquino de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquino de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo 2-propino, grupo 3-butino, grupo 2-butino, grupo 4-pentino, grupo 3-pentino, grupo 2-hexino, grupo 3-hexino, grupo 2-heptino, grupo 3-heptino, grupo 4-heptino, grupo 3-octino, grupo 3-nonino, grupo 4-decino, grupo 3-undecino, grupo 4-dodecino, etc. El grupo alquino puede estar opcional e independientemente sustituido por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El término "**grupo cicloalquilo**" significa un anillo de hidrocarburos saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y es más preferible el grupo de hidrocarburos saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburos saturado o un anillo de hidrocarburos insaturado (dichos anillo de hidrocarburos saturado y anillo de hidrocarburos insaturado pueden 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 hidrocarburos saturado condensado y el anillo de hidrocarburos insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquilideno**" significa un anillo de hidrocarburos saturado divalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y es preferible el grupo de hidrocarburos saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico como el grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilideno, grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburos saturado o un anillo de hidrocarburos insaturado (dichos anillo de hidrocarburos saturado y un anillo de hidrocarburos insaturado pueden 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 hidrocarburos saturado condensado y el anillo de hidrocarburos insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalqueno**" significa un anillo de hidrocarburos insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble. El grupo cicloalqueno preferible es un grupo de hidrocarburos insaturado monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son grupos alqueno monocíclicos como el grupo ciclopenteno, grupo ciclopentadieno, grupo ciclohexeno, etc. Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalqueno puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburos saturado o un anillo de hidrocarburos insaturado (dichos anillo de hidrocarburos saturado y anillo de hidrocarburos insaturado pueden 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 hidrocarburos saturado condensado y el anillo de hidrocarburos insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquino**" significa un anillo de hidrocarburos insaturado monocíclico o bicíclico

que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace triple. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo de hidrocarburos insaturado monocíclico que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son grupos alquinilo monocíclicos como el grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede estar opcional e independientemente condensado con un anillo de hidrocarburos saturado o un anillo de hidrocarburos insaturado (dichos anillo de hidrocarburos saturado y anillo de hidrocarburos insaturado pueden 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 hidrocarburos saturado condensado o el anillo de hidrocarburos insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo arilo**" significa un grupo de hidrocarburos aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo fenilo, grupo naftilo (incluyendo grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburos saturado o un anillo de hidrocarburos insaturado (dichos anillo de hidrocarburos saturado y anillo de hidrocarburos insaturado pueden 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 hidrocarburos saturado condensado o el anillo de hidrocarburos insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por de 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**" significa un anillo de hidrocarburos insaturado que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y el preferido es un anillo de hidrocarburos saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos del mismo son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Entre ellos, pueden usarse preferiblemente piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" puede estar sustituido opcional e independientemente por 1-4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El término "**anillo heterobicíclico fusionado insaturado**" significa un anillo de hidrocarburos compuesto de un anillo de hidrocarburos saturado o uno insaturado condensado con el anillo heterocíclico monocíclico insaturado anteriormente mencionado donde dicho anillo de hidrocarburos saturado y dicho anillo de hidrocarburos insaturado pueden 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 heterobicíclico fusionado insaturado" incluye por ejemplo benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Además, el "anillo heterocíclico" también incluye posibles N- o S-óxidos del mismo.

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

El término "**grupo alcanilo**" significa un grupo formilo y los formados enlazando un "grupo alquilo" a un grupo carbonilo.

El término "**grupo alcoxi**" significa los formados enlazando un "grupo alquilo" con un átomo de oxígeno.

El **sustituyente** para cada grupo anterior incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxí, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicililoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo hetero-cicililcarbonilo, un grupo alcoxi-carbonilo, un grupo alqueniloxi-carbonilo, un grupo alquiniloxi-carbonilo, un grupo cicloalquiloxi-carbonilo, un grupo cicloalquenilo-oxi-carbonilo, un grupo cicloalquinil-oxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquenil-carboniloxi, un grupo alquinil-carboniloxi, un grupo cicloalquil-carboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinil-carboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicililcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquenil-tio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalquenil-tio, un grupo cicloalquinotio, un grupo ariltio, un grupo heterocicililtio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquil-amino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo

mono- o di-alcoxi-carbonil-amino, un grupo mono- o di-arilcarbonil-amino, un grupo alquil-sulfinilamino, un grupo alquil-sulfonylamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonylamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquensulfinilo, un grupo alquilsulfonyl, un grupo cicloalquil-sulfinilo, un grupo cicloalquensulfinilo, un grupo cicloalquino-sulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclil-sulfinilo, un grupo alquil-sulfonyl, un grupo alquensulfonyl, un grupo alquilsulfonyl, un grupo cicloalquilsulfonyl, un grupo cicloalquensulfonyl, un grupo cicloalquinsulfonyl, un grupo arilsulfonyl y un grupo heterociclilsulfonyl. Cada grupo como se ha mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido por estos sustituyentes.

Además los términos como un grupo haloalquilo, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo haloalcoxi, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo halofenilo o un grupo haloheterociclilo significan un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo heterociclilo (en lo sucesivo, referidos como un grupo alquilo, etc.) que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferidos son un grupo alquilo, etc. que están sustituidos por de 1 a 7 átomos de halógeno, y más preferidos son un grupo alquilo, etc. estando sustituido por de 1 a 5 átomos de halógeno. De manera similar, los términos como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxialcoxi inferior y un grupo hidroxifenilo significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que está sustituido por de 1 a 4 grupos hidroxilo, y más preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por de 1 a 2 grupos hidroxilo. Además los términos como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxi-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxi-alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, un grupo alcoxifenilo, y un grupo alcoxifenilo inferior significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por uno o más grupos alcoxi. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por de 1 a 4 grupos alcoxi, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por de 1 a 2 grupos alcoxi.

Los términos "**arilalquilo**" y "**arilalcoxi**" se usan solos o como parte de otro grupo referido a grupos alquilo alcoxi como se describe anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

El término "**inferior**" usado en las definiciones para las fórmulas en la presente especificación significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. Más preferiblemente, significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "**profármaco**" significa un éster o carbonato, que se forma haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de fórmula I con un agente acilante sustituido por un alquilo, un alcoxi o un arilo por un método convencional para producir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Además, el profármaco incluye también un éster o amida, que se forma de manera similar haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de fórmula I con un aminoácido α o un aminoácido β , etc. usando una gente de condensación por un método convencional.

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

El compuesto producido por el proceso de la presente invención también incluye una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el presente compuesto puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene cualquiera de los sustituyentes. Por lo tanto, el compuesto de fórmula I puede existir en la forma de un enantiómero o diastereómero, o una mezcla de los mismos. Cuando el presente compuesto (I) contiene un enlace doble, el presente compuesto puede existir en la forma de isomerismo geométrico (compuesto cis-, compuesto trans-), y cuando el presente compuesto (I) contiene un enlace insaturado como carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en la forma de un tautómero, y el presente compuesto también incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de partida en la forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereómero puede usarse en los procesos para preparar el presente compuesto. Cuando el presente compuesto se obtiene en la forma de un diastereómero o enantiómero, pueden separarse por un método convencional como cromatografía o cristalización fraccional.

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

Ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido de la presente invención

5 incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-5
 10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un
 grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo
 alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo
 cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un
 grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterociciloxi, un
 grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo
 cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo, un grupo
 15 alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxycarbonilo, un grupo alquiniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un
 grupo cicloalqueniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiniloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo
 heterociciloxycarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo
 cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un
 grupo heterocicilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un
 grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquinotio, un grupo ariltio, un grupo heterociciltio, un grupo amino, un grupo
 20 mono- o 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-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-
 arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo
 cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo
 heterocicilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo
 cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo
 heterocicilsulfonilo, en donde cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos
 sustituyentes.

25 Ejemplos del anillo heterobiccíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido de la presente invención
 incluyen un anillo heterobiccíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-5
 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un
 grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo
 alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilideno- metilo, grupo cicloalquenilo, un grupo
 30 cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un
 grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterociciloxi, un
 grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo
 cicloalquenil- carbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo, un
 grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxycarbonilo, un grupo alquiniloxi- carbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo,
 35 un grupo cicloalqueniloxi- carbonilo, un grupo cicloalquiniloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo
 heterociciloxycarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo
 cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un
 grupo heterocicil- carboniloxi, 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
 40 mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoil-amino, un grupo mono- o di-alcoxycarbonilamino, un grupo
 mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un
 grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-
 arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo
 cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo
 45 heterocicilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo
 cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo
 heterocicilsulfonilo, en donde cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos
 sustituyentes.

50 Ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido de la presente invención incluyen un anillo de
 benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un
 átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un
 grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo
 cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo
 55 alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo
 cicloalquiniloxi, grupo ariloxi, un grupo heterociciloxi, un grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo
 alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un
 grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxycarbonilo, un
 grupo alquiniloxi- carbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un grupo cicloalqueniloxycarbonilo, un grupo cicloalquinil-
 60 oxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo heterociciloxycarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo
 alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un
 grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo
 alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquinotio, un grupo
 ariltio, un grupo heterociciltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino,
 65 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-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo 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 alquilenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxi y un grupo alquenileno en donde cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

Además, ejemplos del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno sustituido con un grupo alquilenilo para formar un carbociclo anillado junto con los átomos de carbono al que está unido, y también incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquenileno para formar un carbociclo anillado como un anillo de benceno fusionado junto con los átomos de carbono al que está unido.

Los ejemplos preferibles del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilo y un grupo oxo.

Los ejemplos preferibles del anillo heterobíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilo y un grupo oxo.

Los ejemplos preferibles del anillo de benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxi y un grupo alquenileno.

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 por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, 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-alquilcarbamoilo, 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 por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocicilo y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetil, 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 alcanilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo alquilenilo;

en donde cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobícíclico fusionado insaturado y el anillo de benceno pueden estar además sustituidos por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilenodioxi, un grupo oxo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

En una realización preferible, el anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanilamino, 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 por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanilamino, 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; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo alquilenilo;

en donde cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados en el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobícíclico fusionado insaturado y el anillo de benceno pueden estar además sustituidos por 1-3 sustituyentes, independientemente seleccionados 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 alquilenodioxi, un grupo alquilenoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

En otra realización preferible,

(1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetil, 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 sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- grupo alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetil, 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 sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo alquilenilo;

(2) El Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetil, 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 alcanilamino, un grupo

sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilenos y un grupo alquilenilo, y

5 el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetilo, 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 sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilenos y un grupo oxo; o

10 (3) el Anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetilo, 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 sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo, y

15 el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenemetilo, 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 sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilenos y un grupo oxo;

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

25 En una realización más preferible de la presente invención, el Anillo A y el Anillo B son

40 (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 halo-alcoxi inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, 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 heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o (c) un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo átomo de halógeno, 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 heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior;

55 (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 por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo fenil-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior o un grupo carbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior o un grupo carbamoilo; (b) un anillo heterobiccíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o (3) el Anillo A es un anillo heterobiccíclico 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 de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo halo-alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido 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; o un grupo heterociclilo 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 mono- o di-alquilamino inferior; o (c) un anillo heterobiccíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior.

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

En otra realización más preferida, Y es $-CH_2-$ y está ligado en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X estando en la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de 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 halo-alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

Además, en otra realización preferible, Y es $-CH_2-$ y está ligado en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X estando en la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido

por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales 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 halo-alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo halo-alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

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

Además, en otra realización preferible, el Anillo a y el Anillo B son:

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

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

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

35 el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo alquilenilo inferior,

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

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

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

55 el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo;

un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior; y un grupo alquilenio inferior, o

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

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

En otra realización preferible de la presente invención, Y está ligado en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X estando en 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 anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo oxo.

En otra realización más preferible de la presente invención, Y está ligado en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X estando en la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de 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 haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo alquilenio inferior.

Los ejemplos preferibles de anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen un anillo heterocíclico insaturado de 5- o 6- miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefieren furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina y tiazol. el anillo heterobicíclico fusionado insaturado incluye un anillo heterocíclico fusionado insaturado de 9- o 10- miembros que contiene de 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.

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 consistente de 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 donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un alquilfenilo inferior grupo, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopiridilo y un grupo tiazolilo.

En otra realización preferida, Y es $-CH_2-$, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobicíclico 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 donde 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

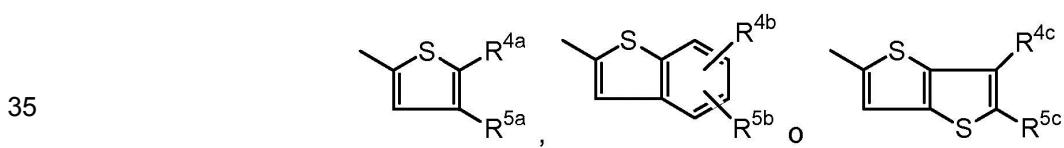
anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo-alcoxi inferior.

5 En una 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 por un grupo fenilo o un grupo heterociclilo en donde dicho grupo fenilo y grupo heterociclilo está sustituido por 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 y un grupo halo-alcoxi inferior.

10 Además, en otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferibles del compuesto de fórmula I incluyen un compuesto en donde el Anillo A es



20 en donde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, o el Anillo B es



40 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 alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilamino; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilendioxi, un grupo alquilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, o R^{4a} y R^{5a} están enlazados entre sí en los terminales de los mismos para formar un grupo alquileo; y

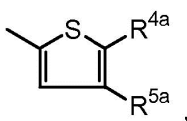
45 R^{4b}, R^{5b}, R^{4c} y R^{5c} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilamino; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, 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.

Se prefiere más 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 fenil-alquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en 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 halo-alcoxi inferior.

Se prefiere más un compuesto en el que el Anillo B es

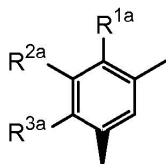


en donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior,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

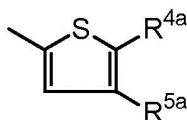
R^{5a} es un átomo de hidrógeno, o

R^{4a} y R^{5a} están enlazados entre sí en los terminales de los mismos para formar un grupo alquileno inferior.

Se prefiere más un compuesto en el que el Anillo A es



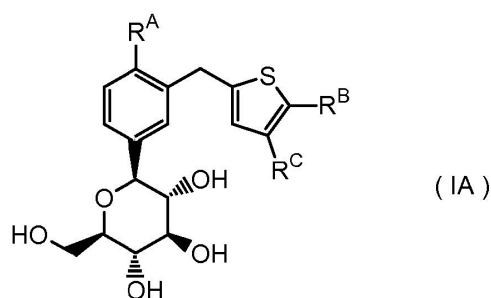
en donde R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el Anillo B es



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

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

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



15 en donde R^a es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R^B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-

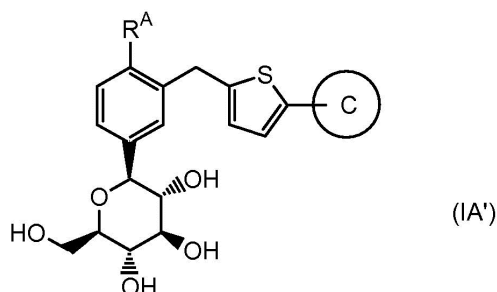
20 alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-

alquilcarbamoilo inferior; y R^c es un átomo de hidrógeno; o R^B y R^c tomados en conjunto son un anillo de benceno fusionado que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior.

25 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 por 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 halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-

30 alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-

alquilcarbamoilo inferior. La estructura química de tales compuestos se representa por la fórmula (IA') siguiente:



50 en donde R^a es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior, el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-

55 alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo mono o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-

alquilcarbamoilo inferior.

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

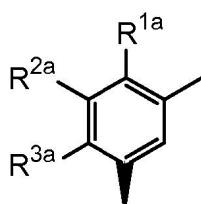
65 Entre ellos, se prefiere un compuesto en el que el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de

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

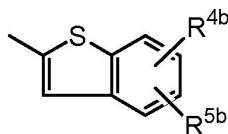
5 Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5- o 6- miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterociclilo de 9- o 10- miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de 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.

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.

15 En otra realización preferible de la presente invención, se prefiere un compuesto en el que el Anillo A es

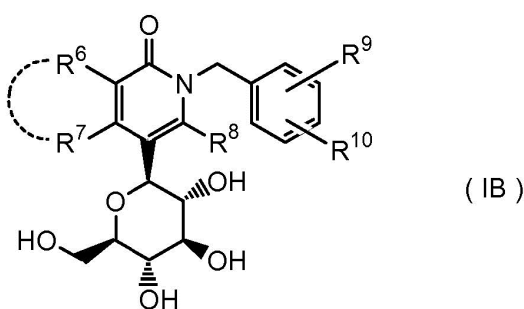


20 en donde R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el Anillo B es



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

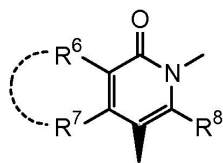
En otro aspecto de la presente invención, los ejemplos preferibles del compuesto I incluyen un compuesto representado por la fórmula IB siguiente:



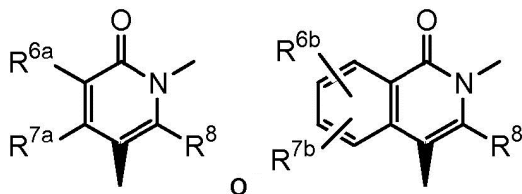
55 en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcóxialquilo, un grupo alcóxialcoxi, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo cicloalquenoilo, un grupo cicloalquiloilo, un grupo ariloilo, 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 alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanóilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinoilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo; y un grupo representado por:

65

5



10



15

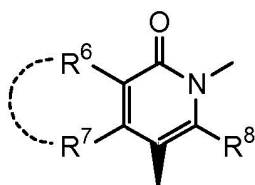
20

en donde 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 alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo y R^{6b} y R^{7b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, o un grupo alcoxi.

25

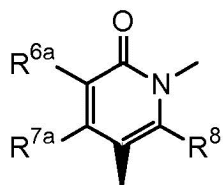
Entre los compuestos representados por la fórmula IB, se prefiere más un compuesto en el que R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior,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

30



35

40

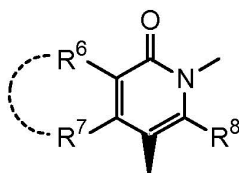


45

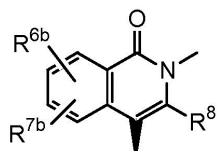
en donde R^{6a} , R^{7a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo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

50

55



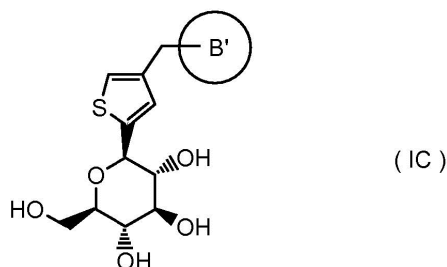
60



65

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

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



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

Los ejemplos preferibles del Anillo B' incluyen un anillo de benceno y un anillo heterocíclico, ambos de los cuales pueden tener un sustituyente(s) seleccionado del grupo que consiste de 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 con un sustituyente(s) seleccionado de 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-alquilcarbamoilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de 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-alquilcarbamoilo inferior; un grupo alquileo; y un grupo oxo.

Ejemplos más preferibles del Anillo B' incluyen un anillo de benceno que puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno.

El compuesto preferido divulgado puede seleccionarse del siguiente grupo:

- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienil-metil)benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)- 2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)- 2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometil-fenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)- 2-tienilmetil]benceno;
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-tluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno;

la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos divulgados incluyen:

- 5 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 10 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 15 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

25	BF ₃ OEt ₂	= Trifluoruro de Boro Dietil Eterato
	DCE	= Dicloroetano
	DCM	= Diclorometano
	DMAP	= 4-(N,N-Dimetilamino)piridina
	DMF	= N,N-Dimetilformamida
	Et ₃ SiH	= Trietil Silano
30	IPA	= Alcohol Isopropílico
	MeOH	= Metanol
	MTBE	= Metil-t-butil Eter
	NMM	= N-metil-morfolina
	TEA	= Trietilamina
35	THF	= Tetrahidrofurano

En general, para uso comercial se prefiere que el producto muestra buenas cualidades de manejo. Adicionalmente, para uso comercial, se prefiere que el producto se produzca en una forma sustancialmente pura y cristalina, para permitir que las formulaciones cumplan con los exigentes requisitos y especificaciones farmacéuticas. Además, para la preparación a escala comercial, se prefiere que el producto esté en una forma que sea fácilmente filtrable y fácil de secar. Finalmente, se prefiere que el producto sea estable durante periodos de tiempo extendidos sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "forma aislada" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro compuesto(s), sistema de solventes o ambiente biológico. En una realización, el compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I-S), el compuesto de fórmula (I-K), la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) y/o la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) está presente y/o se prepara en una forma aislada.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente puro" significará que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor de aproximadamente el 5 por ciento molar, preferiblemente menor de aproximadamente el 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor de aproximadamente el 0,5 por ciento molar, lo más preferible, menos de aproximadamente el 0,1 por ciento molar. En una realización, el compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I-S), el compuesto de fórmula (I-K), la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) y/o la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) está presente y/o se prepara en una forma sustancialmente pura.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término **sustancialmente libre de una forma(s) de sal correspondiente**" cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I) significará que el porcentaje molar de la forma(s) de sal correspondiente en la base aislada de fórmula (I) es menor de aproximadamente el 5 por ciento molar, preferiblemente menor de aproximadamente el 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor de aproximadamente el 0,5 por ciento molar, lo más preferible menos de aproximadamente el 0,1 por ciento molar. En una realización, el compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I-S), el compuesto de fórmula (I-K), la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) y/o la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) está presente y/o se prepara en una forma que está sustancialmente libre de las formas de sal correspondientes.

En una realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente puro. En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en donde el compuesto de fórmula (I-S) es sustancialmente puro. En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-K), en donde el compuesto de fórmula (I-K) es sustancialmente puro.

En una realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) está sustancialmente libre de las formas de sal correspondientes. En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en donde el compuesto de fórmula (I-S) está sustancialmente libre de las formas de sal correspondientes. En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-K), en donde el compuesto de fórmula (I-K) está sustancialmente libre de las formas de sal correspondientes.

El término "**sujeto**" como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferible un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a ser tratado y/o prevenido.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**" como se usa en la presente, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que abarque 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.

El compuesto de fórmula (I) producido por el proceso de la presente invención muestra una actividad inhibidora excelente contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, y un efecto de disminución de glucosa en sangre excelente. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización retrasada 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 diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética) u obesidad, o es útil en el tratamiento de hiperglucemia posprandial.

El compuesto de fórmula (I) producido por el proceso de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse ya sea oralmente o parenteralmente, y puede usarse en la forma de una preparación farmacéutica adecuada. La preparación farmacéutica adecuada para la administración oral incluye, por ejemplo, preparación sólida como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones de soluciones, preparaciones de suspensiones, o preparaciones de mulsiones, etc. La preparación farmacéutica adecuada para la administración parenteral incluye, por ejemplo, supositorios; preparaciones inyectables y preparaciones de goteo intravenoso que usan agua destilada para la inyección, la solución salina fisiológica o solución de glucosa acuosa; o preparaciones inhalantes.

La dosificación del presente compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías de administración, edades, peso corporal, condiciones de un paciente, o tipos y severidad de una enfermedad a ser tratada, y está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo.

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

Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antuhiperglucémicos incluyendo insulina, secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT, y pueden usarse preferiblemente 1, 2, 3, ó 4 de estos otros agentes antidiabéticos. Ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de

sulfonilurea, inhibidores de α -glucosidasa, agonistas de PPAR γ (por ejemplo, compuestos de tiazolidindiona), agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida y/o compuestos de nateglinida, e insulina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), inhibidores de PTP1 B, inhibidores de glucógeno fosforilasa, moduladores de RXR y/o inhibidores de glucosa 6-fosfatasa.

5 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.

10 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, inhibidores de PKC y/o inhibidores de ACE.

15 La dosificación de esos agentes puede variar de acuerdo con edades, peso corporal, y condiciones de los pacientes, y las vías de administración, formas de dosificación, etc.

20 Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente a especies mamíferas incluyendo seres humanos, simios, perros, etc., por ejemplo, en la forma de dosificación de comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o administrarse parenteralmente en la forma de preparación inyectable, o intranasalmente, o en la forma de parche transdérmico.

Un experto en la técnica reconocerá que, donde no se especifica lo contrario, el paso(s) de reacción se realiza bajo condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

25 Ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros de reacción y componentes adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que el listado de dichos ejemplos no se pretende, y no debe interpretarse, como limitativo de cualquier manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

30 Un experto en la técnica reconocerá además que, en la especificación y reivindicaciones como se presentan en la presente, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de la reacción y pueden ser los mismo o diferentes entre sí. Por ejemplo en donde dos pasos de un proceso enumeran una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser la misma o diferente de la base orgánica o inorgánica del segundo paso.

35 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" es usada explícitamente o no, toda cantidad dada en la presente se pretende que se refiera al valor real dado, y también se pretende que se refiera a la aproximación de dicho valor que se inferiría razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

40 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente se enumeran como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que donde se enumera un intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superiores e inferiores enumerados, si no que incluye el intervalo completo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo entre ellas.

45 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de la participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente tras la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a carbamatos - grupos de la fórmula -C(O)O-R en la que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupo de la fórmula -C(O)-R' en la que R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula -SO₂-R" en la que R" es por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

50 Un experto en la técnica reconocerá que en donde un paso de la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los solventes o sistemas de solventes adecuados.

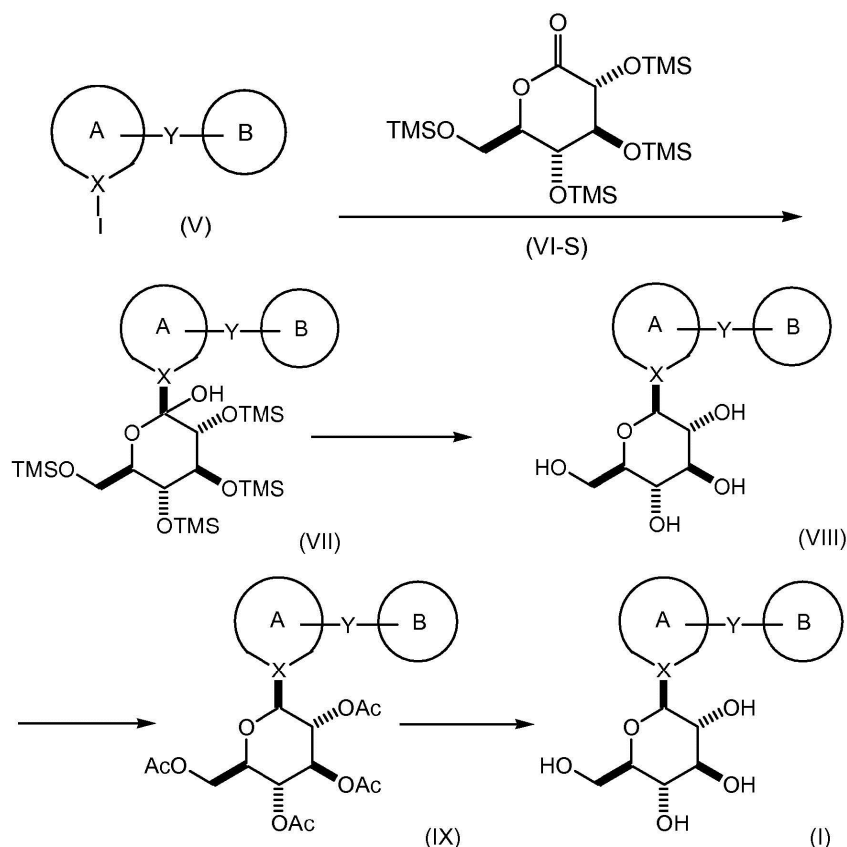
55 Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparatoria. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros

individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros por técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo, como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

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

Un experto en la técnica reconocerá que en cualquiera de los procesos descritos en la presente, los sustituyentes reactivos en los compuestos de fórmula (I), como grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos carboxi, y similares, se protegen preferiblemente y se desprotegen posteriormente, de acuerdo con métodos conocidos, en puntos adecuados a lo largo de la vía de síntesis.

La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el Esquema 1, siguiente.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VI-S), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (VI-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de trimetilsililmetil litio, mesitil litio (es decir, 2,4,6-

trimetilfenil litio), trietilsililmetil litio, preferiblemente trimetilsililmetil litio y similares, en donde el alquil litio está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 2,0 equivalentes molares;

en un solvente orgánico, como THF, hexano, pentano, MTBE, dioxano y similares, preferiblemente THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -78° C, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente a aproximadamente -40° C; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

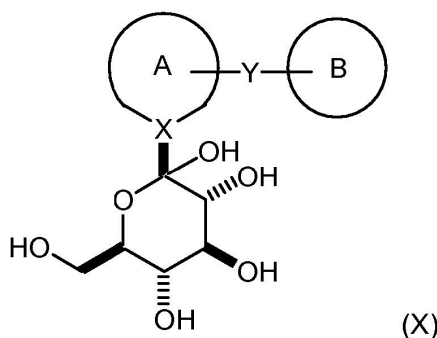
El alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (VI-S).

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (V) puede hacerse reaccionar alternativamente (como se describe anteriormente) con un compuesto de fórmula (VI-S), en donde los sustituyentes de trimetilsilil o(TMS) están sustituidos con uno o más grupo sililo alternativos adecuadamente seleccionados como trietilsililo, fenildimetilsililo y similares.

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con BF_3OEt_2 en presencia de un trialquilsilano adecuadamente seleccionado como Et_3SiH , y similares; en donde BF_3OEt_2 está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 3,0 equivalentes molares; y en donde el trialquilsilano está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 3,0 equivalentes molares; preferiblemente, en donde la proporción de BF_3OEt_2 con el trialquilsilano es de aproximadamente 1:1:

en un solvente orgánico como DCM, DCE, acetonitrilo, tolueno, y similares, o en una mezcla de dichos solventes orgánicos, preferiblemente en DCM; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -40° C, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente aproximadamente -30° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (VII) puede desprotegerse alternativamente de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo haciéndolo reaccionar con un ácidos adecuadamente seleccionado como HCl, y similares), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X)



que se hace reaccionar después con BF_3OEt_2 en presencia de un trialquilsilano adecuadamente seleccionado como Et_3SiH , y similares; en donde BF_3OEt_2 está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 3,0 equivalentes molares; y en donde el trialquilsilano está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 3,0 equivalentes molares; preferiblemente, en donde la proporción de BF_3OEt_2 con el trialquilsilano es de aproximadamente 1:1:

en un solvente orgánico como DCM, DCE, acetonitrilo, tolueno, y similares, o en una mezcla de dichos solventes orgánicos, preferiblemente en DCM; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -40° C, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente aproximadamente -30° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con anhídrido acético o cloruro de acetilo, preferiblemente anhídrido acético, un compuesto conocido; en donde el anhídrido acético está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 5,0 equivalentes molares:

en presencia de una base orgánica como N-metilmorfolina (NMM), TEA, piridina y similares, preferiblemente NMM; en donde la base orgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente aproximadamente 5,0 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de un catalizador como DMAP, y similares; preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de DMAP;

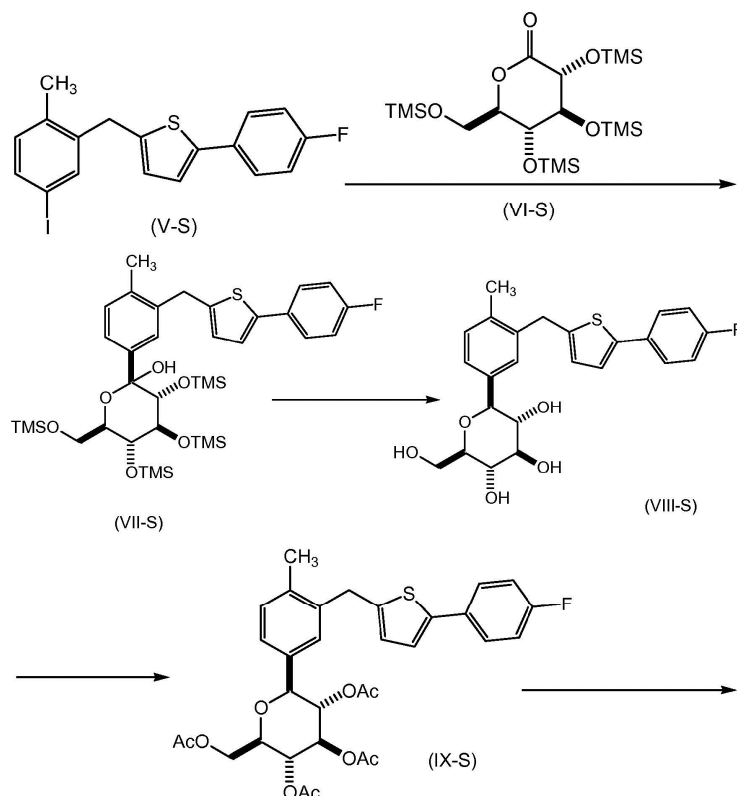
puro o en un solvente orgánico como THF, acetonitrilo, y similares, preferiblemente THF; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10°C a aproximadamente temperatura ambiente, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

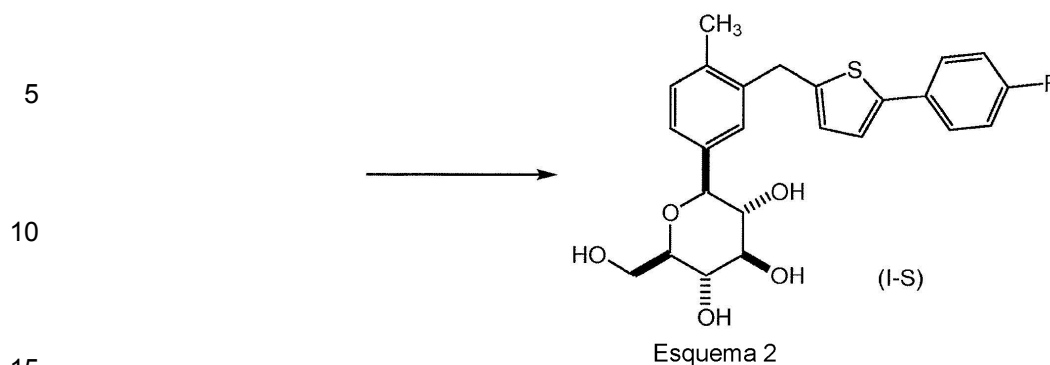
El compuesto de fórmula (IX) preferiblemente se suspende o disuelve en un solvente, más preferiblemente se suspende; y después se filtra, preferiblemente se filtra a temperatura elevada, para eliminar impurezas y/o subproductos.

El compuesto de fórmula (IX) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como LiOH, NaOH, y similares, preferiblemente LiOH; en donde la base está preferiblemente presente una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 0,5 equivalentes molares, (por ejemplo, una cantidad catalítica); en una mezcla de agua, THF y metanol, en donde la proporción de agua:THF:metanol es preferiblemente de aproximadamente 1:2:3; preferiblemente a temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) se aísla y/o recristaliza preferiblemente, de acuerdo con métodos conocidos.

En una realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), como se indica en el Esquema 2, siguiente:





20 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V-S), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VI-S), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (VI-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

25 en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de trimetilsililmetil litio, mesitil litio (es decir, 2,4,6-trimetilfenil litio), trietilsililmetil litio, preferiblemente trimetilsililmetil litio y similares, en donde el alquil litio está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 2,0 equivalentes molares;

30 en un solvente orgánico, como THF, hexano, pentano, MTBE, dioxano y similares, preferiblemente THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -78° C, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente a aproximadamente -40° C; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S).

35 El alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V-S) y el compuesto de fórmula (VI-S).

40 Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (V-S) puede hacerse reaccionar alternativamente (como se describe anteriormente) con un compuesto de fórmula (VI-S), en donde los sustituyentes de trimetilsililo o(TMS) están sustituidos con uno o más grupos sililo alternativos adecuadamente seleccionados como trietilsililo, fenildimetilsililo y similares.

45 El compuesto de fórmula (VII-S) se hace reaccionar con BF_3OEt_2 en presencia de un trialquilsilano adecuadamente seleccionado como Et_3SiH , y similares; en donde BF_3OEt_2 está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 3,0 equivalentes molares; y en donde el trialquilsilano está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 3,0 equivalentes molares; preferiblemente, en donde la proporción del BF_3OEt_2 con el trialquilsilano es de aproximadamente 1:1;

50 en un solvente orgánico como DCM, DCE, acetonitrilo, tolueno, y similares, o en una mezcla de dichos solventes orgánicos, preferiblemente en DCM; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente -40° C, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente aproximadamente -30° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S).

60 El compuesto de fórmula (VIII-S) se hace reaccionar con anhídrido acético o cloruro de acetilo, preferiblemente anhídrido acético, un compuesto conocido; en donde el anhídrido acético está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 5,0 equivalentes molares;

65 en presencia de una base orgánica como N-metilmorfolina (NMM), TEA, piridina y similares, preferiblemente NMM; en donde la base orgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3,0 a

aproximadamente 6,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente aproximadamente 5,0 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de un catalizador como DMAP, y similares; preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de DMAP;

5 puro o en un solvente orgánico como THF, acetonitrilo, y similares, preferiblemente THF; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10° C a aproximadamente temperatura ambiente, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S).

10 El compuesto de fórmula (IX-S) preferiblemente se suspende o disuelve en un solvente, más preferiblemente se suspende; y después se filtra, preferiblemente a una temperatura elevada, para eliminar impurezas y/o subproductos. Preferiblemente, la mezcla del compuesto de fórmula (IX-S) en un solvente orgánico como metanol, etanol y similares, preferiblemente metanol, se suspende o disuelve, preferiblemente se suspende; y después se filtra, preferiblemente a una temperatura elevada, para eliminar impurezas y/o subproductos

15 El compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IX-S) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como LiOH, NaOH, y similares, preferiblemente LiOH; en donde la base está preferiblemente presente una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares, o cualquier intervalo dentro del mismo, lo más preferible aproximadamente 0,5 equivalentes molares, (por ejemplo, una cantidad catalítica); en una mezcla de agua, THF y metanol, en donde la proporción de agua:THF:metanol es preferiblemente de aproximadamente 1:2:3; preferiblemente a temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

25 El compuesto de fórmula (I-S) preferiblemente se recristaliza. En una realización, el compuesto de fórmula (I-S) se recristaliza de acuerdo con el proceso siguiente:

PASO A: el compuesto de fórmula (I-S) se disuelve en un solvente orgánico como acetato de etilo, metanol, etanol y similares, preferiblemente acetato de etilo; después se filtra opcionalmente;

30 PASO B: la mezcla del PASO A se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25° C a aproximadamente 45° C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 35° C; después se filtra opcionalmente;

35 PASO C: a la mezcla preparada en el PASO B se añade agua, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,5 equivalentes molares;

PASO D: a la mezcla preparada en el PASO C se añade lentamente heptano (para iniciar la precipitación - es decir, el heptano actúa como un anti-solvente), preferiblemente en una cantidad tal que la proporción de volumen final : volumen de acetato de etilo : heptano está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1, más preferiblemente aproximadamente 1,2:1;

40 para producir un precipitado del compuesto de fórmula (I-S); dicho precipitado se aísla preferiblemente por filtración y después se seca de acuerdo con métodos conocidos.

45 Preferiblemente, en la recristalización del compuesto de fórmula (I-S), tras la adición del heptano, la mezcla resultante se siembra con el polimorfo deseado del compuesto de fórmula (I-S).

En la presente se describe una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S). En la presente se describe una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K).

50 Un experto en la técnica reconocerá que existen varios métodos para caracterizar formas cristalinas, y no se pretende que la presente divulgación esté limitada por los métodos elegidos o la instrumentación usada en la caracterización de los compuestos descritos en la presente. Por ejemplo, con respecto a los patrones de difracción de rayos x de polvo, pueden variar las intensidades de los picos de difracción en los patrones experimentales, como es conocido en la técnica, principalmente debido a la orientación preferida (orientación no aleatoria de los cristales) en la muestra preparada. Como tal, el alcance de la presente divulgación debe considerarse a la luz de la variabilidad de la caracterización que se aprecia por los expertos en la técnica.

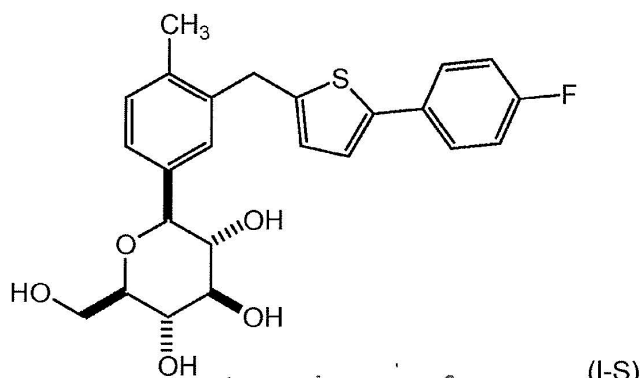
También se divulga una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S)

60

65

5

10



15

En la presente se divulga una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) preparada de acuerdo con el proceso de recristalización como se describe en la presente. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S), preparada de acuerdo con el siguiente proceso de recristalización:

20

PASO A: disolver un compuesto de fórmula (I-S) en acetato de etilo para producir la mezcla A; después filtrar opcionalmente la mezcla A;

PASO B: calentar la mezcla A a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30° C a aproximadamente 35° C para producir la mezcla B; después filtrar opcionalmente la mezcla B;

25

PASO C: añadir aproximadamente 1,5 equivalentes molares de agua a la mezcla B, para producir la mezcla C;

PASO D: añadir lentamente heptano a la mezcla C para producir una forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S);

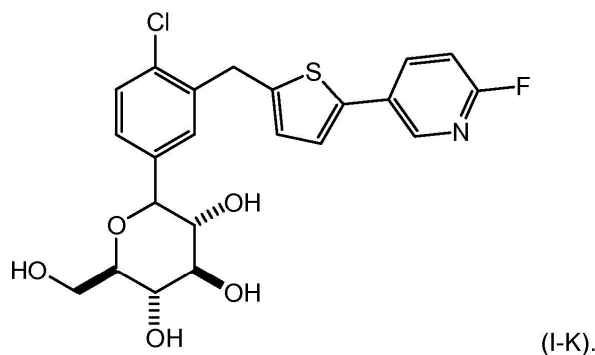
30

PASO E: aislar la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) por filtración y secado.

En la presente se describe una nueva forma cristalina de un compuesto de fórmula (I-K)

35

40



45

Se midió un espectro de difracción de polvo de rayos X para una muestra representativa de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) usando un difractómetro de rayos X de polvo RINT-ULTIMA3, Rigaku, Tokio, Japón, usando radiación $\text{CuK}\alpha$ y los siguientes ajustes: (a) Velocidad de escaneo: 1,00 grados/minuto; (b) Objetivo: $\text{CuK}\alpha$; (c) Voltaje: 40 kV; (d) Corriente: 40 mA; (e) Intervalo de escaneo: de 3 a 40,0 grados; y (f) amplitud de la muestra: 0,0200 grados; como se muestra en la Figura 2.

50

Se midió además un patrón de difracción de polvo de rayos X para una muestra representativa de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) usando un difractómetro de rayos X de polvo Philips X'Pert Pro MPD, usando radiación $\text{CuK}\alpha$ y los siguientes ajustes: (a) Velocidad de escaneo: 0,207 grados/minuto; (b) Objetivo: $\text{CuK}\alpha$; (c) Voltaje: 45 kV; (d) Corriente: 40 mA; (e) Detector: X'celerator; (f) Intervalo de escaneo: de 3 a 35 grados; (g) Tamaño de paso: 0,0165 grados; y (h) Tiempo por paso: 10,16 segundos; como se muestra en la Figura 3.

55

Se midió un espectro infrarrojo representativo para una muestra representativa de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) en aceite mineral, como se muestra en la Figura 4, y también un pellet K-Br, como se muestra en la Figura 5. En los espectros infrarrojos de la forma cristalina del compuesto (I-K) como se muestra en la Figura 4 y la Figura 5 que siguen en la presente, la ordenada es la transmitancia en % y la abscisa es el número de onda en cm^{-1} .

60

El espectro Infrarrojo de Transformada de Fourier (FTIR) de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-

65

K) en aceite mineral se registró a una resolución de 4 cm⁻¹. El espectro IR como se muestra en la Figura 4 representa la suma de 4 escaneos. El espectro IR muestra las bandas de absorción características principales a 1492, 1463, 1377, 1268, 1065 y 1023 cm⁻¹, consistente con los grupos funcionales presentes en el compuesto (I-K).

5 El espectro IR de Transformada de Fourier de la forma cristalina del compuesto (I-K) en un pellet KBr se registró a una resolución de 4 cm⁻¹. El espectro IR, como se muestra en la Figura 5, representa la suma de 64 escaneos. El espectro IR muestra las bandas de absorción características principales a 3431, 3321, 1493, 1269, 1065 y 1024 cm⁻¹.

10 El análisis termogravimétrico se completó en una muestra representativa de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K). La metodología del análisis termogravimétrico realizado fue como sigue: se pesaron 7,35 mg de la forma cristalina del compuesto (I-K) y se transfirieron a un portacubetas de aluminio para TG-8120(RIGAKU, Japón). La curva térmica termogravimétrica (TG) de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) se determinó después a una velocidad de calentamiento de 5° C/minuto, con un intervalo de medición típico de 15 temperatura ambiente a 200° C. No se observó en el análisis termogravimétrico que la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) existiera en una forma de hidrato o solvato.

La presente divulgación está además dirigida a un proceso para la preparación de la forma cristalina del compuesto (I-K), dicho proceso comprende formar una solución del compuesto de fórmula (I-K) y precipitar la forma cristalina a partir de la solución. La forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) puede obtenerse a partir de una solución del compuesto de fórmula (I-K) en un solvente apropiado. Algunas veces algunas impurezas pueden actuar como inhibidores de la cristalización, y tales impurezas necesitan ser eliminadas usando una manera convencional, como cromatografía en columna de gel de sílice, como se reconocerá fácilmente por los expertos en la técnica. sin embargo, el cristalino del compuesto de fórmula (I-K9 puede obtenerse a partir del compuesto de fórmula (I-K) que contiene algunas impurezas.

La forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) puede prepararse a partir de una solución del compuesto de fórmula (I-K) en un solvente adecuadamente seleccionado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no están limitados a, cetonas (por ejemplo, acetona, 2-butanona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, i-propanol), y una mezcla de estos solventes. Los solventes particularmente preferidos incluyen, ésteres como acetato de etilo. En algunos casos, puede añadirse un anti-solvente a la solución del compuesto de fórmula (I-K). Ejemplos de anti-solventes incluyen alcanos (por ejemplo, hexano, heptano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter dimetilico, éter diisopropílico) y una mezcla de estos solventes.

Un proceso preferido para la preparación de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K), comprende disolver en un solvente apropiado calentado (por ejemplo ésteres) compuesto bruto o amorfo de fórmula (I-K) (preparado por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos en la Publicación de PCT WO 2005/012326), y después añadir un anti-solvente, como sea necesario, a la solución resultante, seguido por enfriar la solución resultante y filtración. Las condiciones precisas bajo las que se forma el cristalino del compuesto (I-K) pueden determinarse empíricamente.

Un experto en la técnica reconocerá que la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) es más fácil de aislar que la forma amorfa correspondiente del compuesto de fórmula (I-K) y además, puede filtrarse a partir del medio de cristalización después de enfriarse, y lavarse y secarse.

También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) o la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 La forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) y la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) de la presente invención son útiles como inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT₂), y muestran un efecto de disminución de glucosa en sangre excelente. En una realización, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) y la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K) de la presente invención son útiles en el tratamiento, prevención o en retrasar la progresión o aparición de diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), hiperglucemia posprandial, cicatrización retrasada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, aterosclerosis o hipertensión.

60 La presente divulgación comprende además composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando a fondo el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con la técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador puede 65 tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral,

parenteral). Así para las preparaciones orales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden recubrirse también con sustancias como azúcares o estar con recubrimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá habitualmente de agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables pueden prepararse también utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente se mezclan a fondo uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, dicho portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para las preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con recubrimiento entérico por técnicas estándar. Para las parenterales, el portador incluirá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos como ayudar a la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portador líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente pueden contener, pro unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01-1000 mg o cualquier intervalo dentro del mismo, y pueden darse a una dosificación de aproximadamente 0,01-300 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,1-50 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la severidad de la condición que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación posperiódica.

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para administración intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está dispersado uniformemente a lo largo de la composición de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas 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 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 acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, el último estando en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos

similares. Los agentes de dispersión y suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

5 Los métodos de tratamiento descritos en la presente también pueden llevarse a cabo usando una
composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en la presente y un
portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01
10 mg y 1000 mg del compuesto, o cualquier intervalo dentro del mismo; preferiblemente aproximadamente de 10 a 500
mg del compuesto, y puede estar constituido en cualquier forma adecuada para el modo de administración
seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo, pero no limitado a,
aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y
recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas como píldoras,
15 comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada uno incluyendo formulaciones de liberación inmediata,
liberación programada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, como soluciones, jarabes,
emulsiones y suspensiones estériles. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones,
emulsiones y suspensiones estériles.

20 Ventajosamente, los compuestos producidos por el proceso de la presente invención pueden administrarse
en una dosis diaria individual, 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 pueden administrarse de forma intranasal a
través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches cutáneos transdérmicos bien
conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de administración
transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del
régimen de dosificación.

25 Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de
fármaco activo puede combinarse con un portador inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable como etanol,
glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, pueden también incorporarse en la mezcla
aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados
30 incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz,
gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio,
benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón,
metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

35 Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión convenientemente aromatizados como gomas
sintéticas o 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 la administración intravenosa.

40 Para preparar una composición farmacéutica se mezcla a fondo un compuesto preparado de acuerdo con
cualquiera de los procesos descritos en la presente como el ingrediente activo con un portador farmacéutico de
acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, tal portador puede tomar una amplia variedad
de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral).
45 Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Descripciones de estos
portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients,
publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

50 Métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones
como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Expandida, Volúmenes 1-3, editado por
Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y
Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por
Marcel Dekker, Inc.

55 Los compuestos producidos por el proceso de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las
composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se
requiera el tratamiento de trastornos como se describe en la presente.

60 La dosificación diaria puede variar en un amplio rango de 0,01 a 1,000 mg por humano adulto por día, o
cualquier intervalo dentro del mismo. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente
en la forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 75,0, 100,0,
150,0, 200,0, 250,0, 300,0 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al
paciente a ser tratado. Se suministra ordinariamente una cantidad efectiva del fármaco a un nivel de dosificación de
aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro
65 del mismo, preferiblemente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100
mg/kg, o cualquier intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 mg/kg

a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferible todavía, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Los compuestos pueden administrarse a un régimen de 1 a 4 veces al día.

5 Las dosificaciones óptimas a ser administradas 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 la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

10 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto las pruebas in vivo como in vitro usando modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados son predictivas de la capacidad de un compuesto de prueba de tratar o prevenir un trastorno dado.

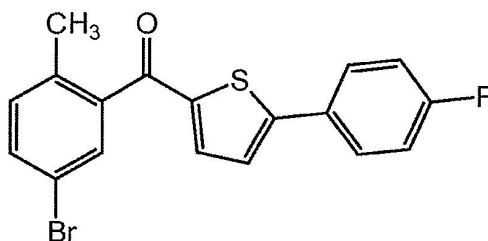
15 Un experto en la técnica reconocerá además que las pruebas clínicas humanas, incluyendo las pruebas primero en humanos, rango de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínica y médica.

20 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención, y no se pretende y no debe interpretarse que limitan en ninguna manera la invención expuestas en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

25 En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como habiendo sido aislados como un residuo. Se entenderá por un experto en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo de Referencia 1

30 (5-Bromo-2-metil-fenil)-[5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-il]-metanona



PASO A:

45 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml con ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (22,5 g, 0,10 mol), CH₂Cl₂ (100 ml) y DMF (0,25 ml) a temperatura ambiente (20° C). Se añadió cloruro de oxalilo (12 ml, 0,13 mol) de tal manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 25° C. Se observó evolución de gas vigorosa. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, bajo argón, después se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. El residuo resultante (un compuesto de cloruro de ácido) se disolvió en DCM (50 ml) y se apartó bajo una atmósfera de nitrógeno.

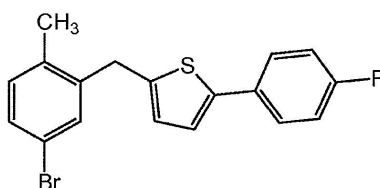
PASO B:

55 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml separado se añadió AlCl₃ (15,0 g, 0,11 mol) y 100 ml de CH₂Cl₂. La solución se enfrió a -10° C en un baño con hielo después se añadió 2-(4-fluorofenil)tiofeno (18,2 g, 0,10 mol) seguido por la adición de la mezcla preparada como en el PASO A anterior. Después de 30 minutos se retiró el baño con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. La mezcla resultante se enfrió a -12° C y se neutralizó por la adición lenta de agua (20 ml), seguido por HCl 2N (20 ml) y heptano (100 ml). Se formó un precipitado. La mezcla resultante se agitó durante 1-2 horas después se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo de Referencia 2

65 2-(5-Bromo-2-metil-benzil)-5-(4-fluoro-fenil)-tiofeno

5



10

15

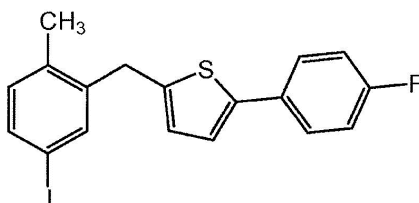
Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 3,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 1 anterior (119 g, 0,317 mol), trietilsilano (148 ml, 0,926 mol), diclorometano (700 ml) y acetonitrilo (700 ml). La mezcla resultante se enfrió a -8°C en un baño con hielo, con agitación, después se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (115 ml, 0,915 mol) gota a gota, de tal manera que la temperatura no excedió de 0°C . La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, se diluyó con IPA (1,0 l), se filtró y se lavo con agua para producir un sólido. La recrystalización del sólido a partir de IPA produjo el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo de Referencia 3

20

2-(4-Fluoro-fenil)-5-(5-yodo-2-metil-bencil)-tiofeno

25



30

35

Se cargó un matraz de reacción de cuatro bocas de 1,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 2 anterior (100 g, 276,80 mmoles), Yoduro de sodio (82 g, 553,59 mmoles) y Yoduro de Cobre(I) (2,6 g, 13,84 mmoles). La mezcla resultante se evacuó y purgó con argón, después se trato con tolueno (261 ml), diglima (56 ml) y N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (2,7 ml, 27,68 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante la noche. Tras el consumo del material de partida, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y se extrajo con NH_4OH . Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir un sólido. Los sólidos se filtraron y se recrystalizaron a partir de heptano para producir el compuesto del sólido como un sólido blanquecino (m.p. 107°C).

(Ver también Klaper, A., Buchwald, S. L., "Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction", J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 14844-14814)

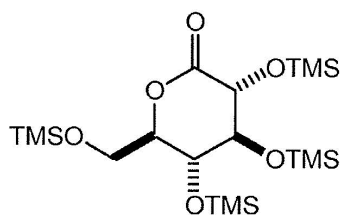
40

Ejemplos de Referencia 4

45

2,3,4,6-tetra-O-Trimetisilil-β-D-glucolactona

50



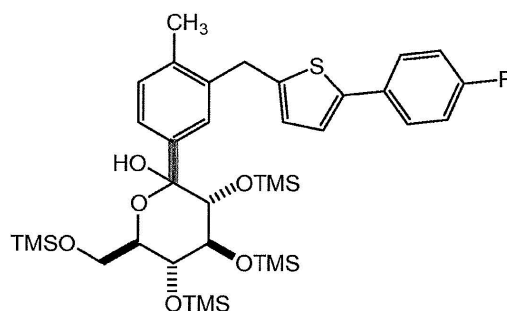
55

60

Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5,0 l con gluconolactona (155,2 g, 0,781 mol) y 4-metilmorfolina (766 ml, 6,96 mol) en THF (1,55 l). A la mezcla enfriada (-10°C) se le añadió clorotrimetilailano (660 ml, 5,21 mol) a una velocidad tal que la temperatura no excediese de 5°C . Después de 1 hora la mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente $35-40^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas, después se agito a temperatura ambiente durante la noche, bajo argón. La mezcla resultante se enfrió a -10°C y se añadió lentamente agua (500-600 ml) hasta que no se observó emisión de calor severa. La mezcla resultante se diluyó con 4,0 l de agua y 2,5 l de heptano. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con fosfato de sodio acuoso monobásico (1,5 l), agua (1,0 l) y salmuera (1,0 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio después se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un líquido amarillo claro.

Ejemplo 1

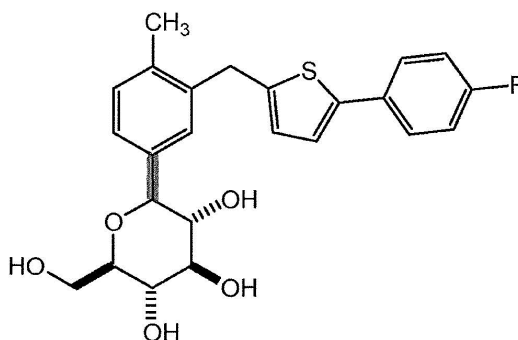
65



15 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 3 anterior, (100 g, 232,68 mmoles), el compuesto se preparó como en el Ejemplo 4 anterior (141 g, 302,49 mmoles) y tetrahidrofurano (750 ml). Tras enfriar la mezcla resultante a aproximadamente -40°C , se cargó 1,0 M (trimetilsilil)metillitio en hexano (489 ml, 489 mmoles) a la mezcla usando un embudo de adición, con la temperatura interna mantenida a menos de o igual a aproximadamente -40°C . Después de que se completase la adición, la reacción se neutralizó con NaHCO_3 estándar (200 ml) y se permitió que calentase a temperatura ambiente. Se separaron las fases, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite espeso.

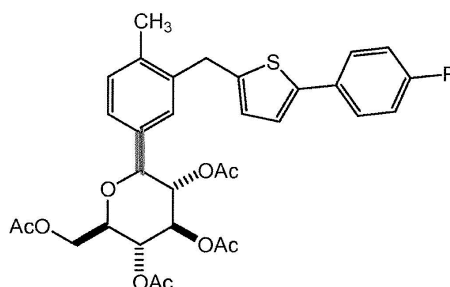
20 Ejemplo 2

25 1-(β -D-Glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)bencono



40 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 5 anterior (232 g, 310 mmol) y dicloroetano (700 ml). La solución amarilla resultante se enfrió a 30°C en un baño con hielo, con agitación. Se añadió trietilsilano (132 ml, 826 mmol) seguido por la adición lenta de trifluoruro de boro eterato de dietilo (95,0 ml, 756 mmol) de tal manera que la temperatura no excediese de -20°C . Aproximadamente 30 minutos después de que se completase la adición se retiró el baño con hielo y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente, bajo argón durante 1,0-1,5 horas. Tras completar la reacción la mezcla resultante se vertió en agua fría (800 ml). Se añadió acetato de etilo (300 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una espuma verde.

50 Ejemplo 3

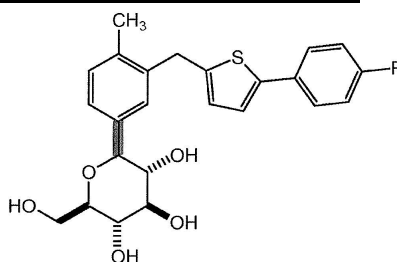


65 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 6 anterior, (119 g, 0,25 mol), 4-metilmorfolina (145 ml, 1,30 mol), DMAP (3,25 g, 0,026 mol) y 1,0 l de THF. La mezcla verde claro resultante se enfrió a -10°C en un baño con hielo, con agitación, después se añadió anhídrido acético (125 ml, 1,30 mol) gota a gota, de tal manera que la temperatura no excediese de 0°C . El baño con hielo se

retiró 15 minutos después de que se hubiese completado la adición. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 hora, después se concentró bajo presión reducida a 30-35° C para eliminar la mayoría del solvente. La mezcla resultante se diluyó con 10% de ácido fosfórico (~300 ml), que resultó en la formación de un precipitado color crema. La mezcla resultante se disolvió con una mezcla de acetato de etilo (600-800 ml), THF (200-300 ml) y tolueno (200-300 ml). Una vez se hubo obtenido la solución completa, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato saturada y salmuera, después se secó y concentró para producir un residuo espeso. Se añadió metanol al residuo provocando que un sólido blanquecino se precipitase fuera de la solución. La lechada se agitó durante 30 minutos, después se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 4

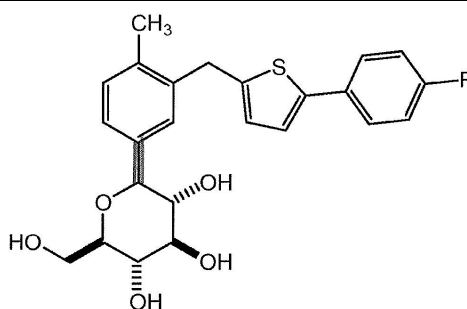
1-(β-D-Glucopiranosil)-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno



Se cargó un matraz con el compuesto preparado como en el Ejemplo 7 anterior, (185 g, 302 mmol) en THF (820 ml) y MeOH (1,23 l). A la suspensión agitada se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (6,33 g, 147 mmol) en agua (410 ml). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente se eliminaron los volátiles y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (500-600 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como una espuma quebradiza.

Ejemplo 5

Cristalización de 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno



Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 8 anterior (96,9 g, 217 mmol), agua (6,0 ml, 333 mmol) y acetato de etilo (275 ml). La solución resultante se calentó a 35° C, con agitación, bajo argón. Se añadió heptano gota a gota hasta que la solución se volvió brumosa (155 ml de heptano), seguido por la adición de 14,2 g de cristales de siembra. Después de agitar durante 1,5-2,0 horas a 35° C se añadió heptano adicional (30 ml, para un total de 185 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más después se filtró. La torta de la filtración se lavó con aproximadamente 56% de acetato de etilo/heptano (50 ml) y se secó para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanquecino, esponjoso.

Los procedimientos como se describen en los Ejemplos 1 a 9 se ejecutaron varias veces para producir varios lotes de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno, el compuesto de fórmula (I-S). El punto de fusión, espectros de masas y espectros ¹HNMR, como se midieron para una muestra representativa del compuesto de fórmula (I-S) (preparado de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 1 a 9) son como sigue:

Punto de Fusión: 106-107° C

Espectro de Masas: *m/z* (LCMS API-ES) 467 (M+Na);

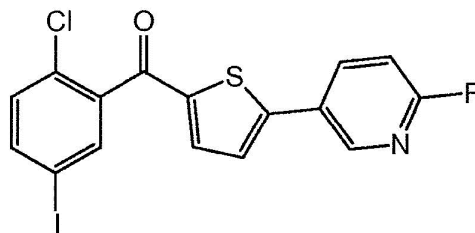
¹H NMR (CD₃OD): δ = 2.32 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.71 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 3.90 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.13 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.17 (s, 2H), 4.9 (s, 4H), 6.70 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H).

Una muestra representativa de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S), aislada como se describe en el Ejemplo 9 anterior, se caracterizó por su difracción de polvo de rayos X, (una muestra representativa del cual se muestra en la Figura 1) utilizando un difractómetro usando radiación $\text{CuK}\alpha$ 30mA, 40KV; abertura de divergencia $1/12^\circ$, abertura de recepción 0,2; escaneando de 4 a $35^\circ 2\theta$ a una velocidad de escaneo de $0,016^\circ 2\theta/\text{segundo}$; y usando un portamuestras de aluminio.

La forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S) puede caracterizarse por sus picos XRD de polvo, (preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 10%, más preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 25%, aún más preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de aproximadamente el 35%, aún más preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 50%), como se enumera en la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1

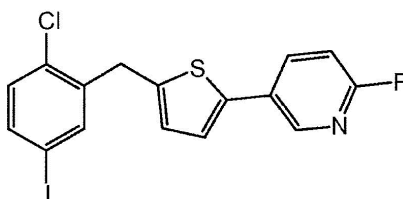
Forma Cristalina del Compuesto de Fórmula (I-S) Picos XRD de Polvo		
Posición (2° theta)	espaciado d (Å)	Intensidad Relativa
3.9	22.8	86.7
8.0	11.1	22.1
9.7	9.2	10.5
10.9	8.1	33.3
13.0	6.8	16.2
13.9	6.4	18.4
15.5	5.7	100
15.6	5.7	64.5
15.9	5.6	16.8
16.2	5.5	14.2
17.3	5.1	44.0
18.3	4.9	18.6
18.7	4.7	38.5
18.8	4.7	56.6
19.1	4.6	21.1
19.4	4.6	21.3
20.3	4.4	44.2
20.9	4.3	19.4
21.1	4.2	12.3
21.8	4.1	10.2
22.5	3.9	13.4
22.7	3.9	32.3
23.2	3.8	11.4
23.4	3.8	27.0
25.1	3.6	19.8
25.7	3.5	12.2
26.3	3.4	11.3
26.8	3.3	25.6
27.3	3.3	13.6

Ejemplo de Referencia 5**(2-Cloro-5-yodo-fenil)-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-tiofen-2-il]-metanona****PASO A:**

Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5,0 l con ácido 2-cloro-5-yodobenzóico (470,8 g, 1,66 mol), CH₂Cl₂ (1,6 l) y DMF (5,0 ml, 0,03 mol) a temperatura ambiente (20° C). Se añadió cloruro de oxalilo (170 ml, 1,94 mol) de tal manera que la temperatura interna se mantuviese por debajo de 25° C. La adición fue ligeramente exotérmica; tuvo lugar evolución de gas vigorosa. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, bajo argón, después se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. El residuo resultante (un compuesto de cloruro de ácido) se diluyó con diclorometano (500 ml) y se apartó bajo una atmósfera de nitrógeno.

PASO B:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5,0 l separado se añadió AlCl₃ (487,0 g, 3,65 mol) y 1,5 l de CH₂Cl₂. A la mezcla enfriada (-12° C) se le añadió 2-fluoro-5-(2-tienil)piridina (299,0 g, 1,66 mol) seguido por la adición de la mezcla preparada como en el PASO A anterior. Después de 20 minutos se retiró el baño con hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. Tras la finalización de la reacción la mezcla resultante se enfrió a -12° C y se neutralizó mediante la adición lenta de agua (400-500 ml) seguido por HCl 2N (100 ml) y heptano (100 ml). No se permitió que la temperatura de la reacción excediese de 32° C durante la neutralización con agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, resultando en la formación de un precipitado. La mezcla resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir un sólido. El sólido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido de color dorado.

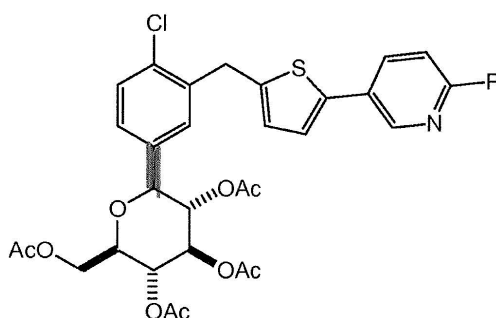
Ejemplo de Referencia 6**5-[5-(2-Cloro-5-yodo-benzil)-tiofen-2-il]-2-fluoro-piridina**

Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 10 anterior (350 g, 0,787 mol), trietilsilano (650 ml, 4,07 mol) y acetonitrilo (1,75 l). La mezcla resultante se calentó a 30° C después se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (500 ml, 3,98 mol), gota a gota, de tal manera que la temperatura no excediese de 58° C. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización, la mezcla resultante se añadió a una solución de bicarbonato de sodio acuosa enfriada (5° C) (400 g en 2,0 l de agua). La mezcla acuosa se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). El orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró para producir un sólido marrón claro. El sólido se disolvió en tolueno caliente (aproximadamente 1,5-1,75 l), se trató con gel de sílice (250 g), se diluyó con heptano (1,0 l), se agitó durante 30-40 minutos después se filtró caliente. El volumen se redujo con heptano añadido adicional. Se precipitó un sólido fuera de la solución al enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 6

Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 3,0 l con el compuesto preparado como en el Ejemplo 13 anterior, (112 g, 0,23 mol) y acetonitrilo (1,0 l). La mezcla resultante se enfrió a -20° C en un baño con hielo, con agitación. Se añadió trietilsilano (185 ml, 1,16 mol), seguido por una adición lenta de trifluoruro de boro eterato de dietilo (150 ml, 1,20 mol) de tal manera que la temperatura se mantuviese a -20° C. Después de que se hubo completado la adición se permitió que la mezcla naranja oscuro resultante calentase lentamente a 0° C. Tras la finalización se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (200 g en 500 ml de agua destilada) a la mezcla resultante y se separaron las capas. La capa orgánica se concentró para eliminar la mayoría del acetonitrilo y luego se diluyó con acetato de etilo (350 ml). La capa acuosa se saturó con cloruro de sodio después se extrajo con acetato de etilo (350 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro sódico concentrado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio (135 g) y se concentró para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo.

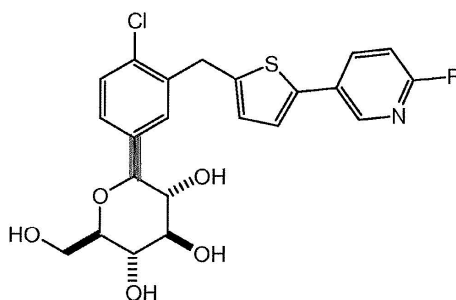
Ejemplo 9



Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml con el compuesto preparado como en el Ejemplo 14 anterior (23,56 g, 50,0 mmol), 4-metilmorfolina (27,5 ml, 250 mmol) y DMAP (0,60 g, 4,86 mmol) en THF (160 ml). La mezcla amarilla resultante se enfrió a -10° C en un baño con hielo, con agitación, después se añadió anhídrido acético (23,6 ml, 250 mmol) gota a gota, de tal manera que la temperatura no excediese de 0° C. El baño con hielo se retiró 15 minutos después de que se hubiese completado la adición. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 30-35° C para eliminar la mayoría del solvente. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100-150 ml) y se diluyó con HCl 1N (100-150 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 100 ml cada de agua, una solución de bicarbonato saturada y salmuera, después se secó y se concentró para producir un sólido húmedo. El sólido se recristalizó a partir de metanol caliente (300-425 ml) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 10

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(6-fluoro-pirid-3-il)-2-tienilmetil)benzeno



Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 250 ml con el compuesto preparado como en el Ejemplo 15 anterior (8,52 g, 13,4 mmol) en THF (50 ml) y metanol (50 ml). A la suspensión agitada se le añadió hidróxido de sodio 3N (1,2 ml, 3,60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta la mitad del volumen, produciendo un precipitado sólido. El compuesto del título se aisló por filtración, como un sólido color crema.

El punto de fusión, espectro de masas y espectro ¹HNMR, medidos para una muestra representativa del compuesto de fórmula (I-K) (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos anteriores) con como sigue:

Punto de Fusión: 130-132°C;

Espectro de Masas: m/z (LCMS API-ES) 466 (M+H);

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.05-3.31 (m, 4H), 3.45 (dt, 1H, J = 5.3 Hz, J = 12.2 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 5.3 Hz, J = 11.4 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 3.5 Hz), 4.46 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 4.99 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 8.3 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.3 Hz), 7.39-7.48 (m, 3H), 8.17 (ddd, 1H, J = 16.2 Hz, J = 8.3 Hz, J = 2.6 Hz), 8.46 (s, 1H)

El compuesto de fórmula (I-K) preparado como por ejemplo, se describe en el Ejemplo 16 anterior, puede caracterizarse por sus picos XRD de polvo, (preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 10%, más preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 25%, aún más preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 35%, aún más preferiblemente, por sus picos XRD de polvo con una intensidad relativa de más de aproximadamente el 50%), como se numera en la Tabla 2 siguiente.

TABLA 2

Forma Cristalina del Compuesto de Fórmula (I-K) Picos de XRD de Polvo		
Posición (2° theta)	espaciados d (Å)	Intensidad Relativa (%)
10.22	8.65	19
12.88	6.87	18
14.58	6.07	35
16.36	5.41	41
18.36	4.83	43
18.62	4.76	85
18.76	4.73	64
19.20	4.62	88
19.84	4.47	100
20.58	4.31	61
20.76	4.28	92
21.20	4.19	45
21.88	4.06	46
22.74	3.91	31
22.96	3.87	55
23.14	3.84	31
24.44	3.64	56
24.68	3.60	45
25.06	3.55	44
25.58	3.48	23
26.24	3.39	28
27.20	3.28	53
27.66	3.22	19
28.04	3.18	23
28.24	3.16	23
29.48	3.03	40
30.78	2.90	56
31.08	2.88	20

(continuación)

Forma Cristalina del Compuesto de Fórmula (I-K) Picos de XRD de Polvo		
Posición (2° theta)	espaciados d (Å)	Intensidad Relativa (%)
32.22	2.78	34
33.40	2.68	19
33.76	2.65	29
35.36	2.54	25
37.82	2.38	29

Ejemplo 11**Cristalización de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno**

Se disolvió 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno (espuma, 23,1 g; preparado como se describe en la Publicación de PCT WO 2005/012326) en acetato de etilo (345 ml), y se le añadió una semilla de la forma cristalina de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno. La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos y después se agitó a 50° C durante 14 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se secó para producir 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno cristalino (20,34 g) como cristales incoloros.

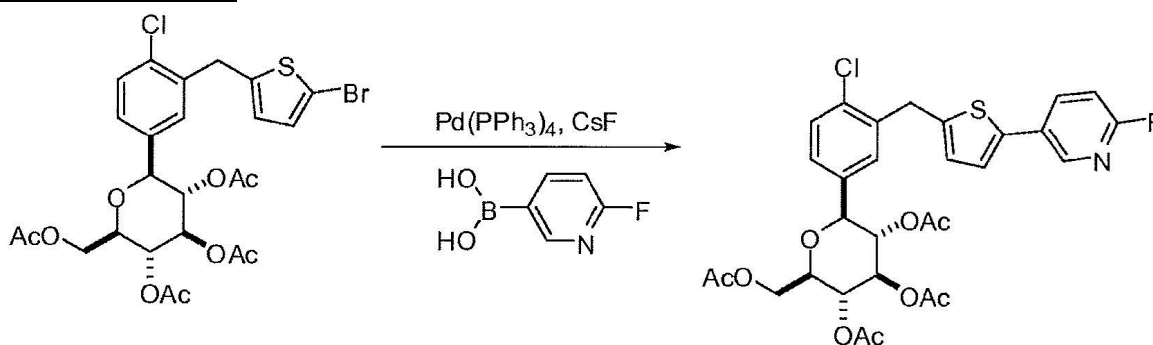
mp 131-134°C

Análisis Elemental Calculado para C₂₂H₂₁ClFNO₅S: C, 56.71; H, 4.54; N, 3.01; F, 4.08; Cl, 7.61; S, 6.88; Medido como: C, 56.59; H, 4.55; N, 3.01; F, 4.00; Cl, 7.60; S, 6.94.

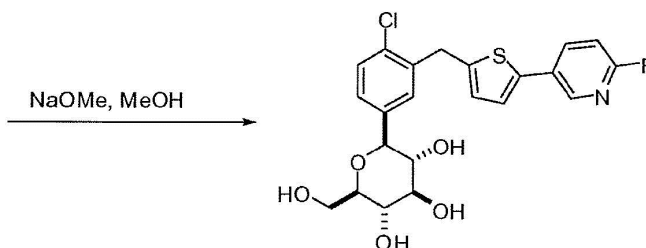
Ejemplo 12**1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno**

A una solución de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno (9,64 g; preparada como se describe en la Publicación de PCT WO 2005/012326) en una mezcla de metanol - tetrahidrofurano (75 ml - 75 ml) se le añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (28%, 0,09 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 1,5 horas. El solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida, y se le añadió salmuera (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de tratarse con carbón activado, se filtraron los materiales insolubles, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (60 ml), y se le añadió una semilla del cristalino de 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno. La mezcla se agitó a 50° C durante 2,5 horas, se sometió a reflujo durante 45 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se trituraron, y la mezcla se agitó de nuevo a 50° C durante 30 minutos, se sometió a reflujo durante 45 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados, se lavaron con acetato de etilo (40 ml) dos veces y se secaron para producir el cristalino incoloro de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno.

mp 131-133°C.

Ejemplo de Referencia 7

5



10

PASO (1): Preparación de 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-5-(6-fluoro-3-piridil-2-tienilmetil)bencono

15 Se sometió a reflujo una suspensión de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-bromo-2-thienilmetil)bencono (13,5 g; preparado como se describe en la Publicación de PCT WO 2005/012326), ácido 2-fluoropiridina-5-borónico (Frontier Scientific, 4.63 g), fluoruro de cesio (19,96 g) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (2,53 g) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se vertió en una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se trató con carbón activado y se filtró a través de almohadilla de gel de sílice tratado con aminosilano (27 ml). El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano : acetato de etilo : diclorometano 2 : 1 : 1) y se recrystalizó a partir de metanol para producir 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)bencono (8,33 g) como un cristal incoloro.

25

mp 161-162°C

IR (Nujol) 1736, 1493, 1463, 1379, 1229, 1215 cm⁻¹

Masa-APCI m/z 634/636 (M+H), 651/653 (M+NH₄)

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.71 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H). Anal. Calculado para C₃₀H₂₉ClFNO₉S: C, 56.83; H, 4.61; Cl, 5.59; F, 3.0; N, 2.21; S, 5.06. Encontrado: C, 56.8; H, 4.47; Cl, 5.6; F, 2.91; N, 2.29; S, 4.93.

PASO (2): Preparación de 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]bencono

40 El compuesto preparado como en el PASO (1) anterior (8,33 g) se disolvió en metanol (200 ml) - tetrahidrofurano (100 ml), se le añadió metóxido de sodio (solución de metanol al 28%, 5 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo : metanol 100 : 0 -88 : 12) y se trituró con éter isopropílico - 2-propanil para producir 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]bencono (4,61 g) como un polvo incoloro.

45

Masa-APCI m/z 466/468 (M+H), 483/485 (M+NH₄)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.07-3.27 (m, 4H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 1H), 4.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.27 (app d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 13

50 Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 9 con lactosa dividida suficiente finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura tamaño O.

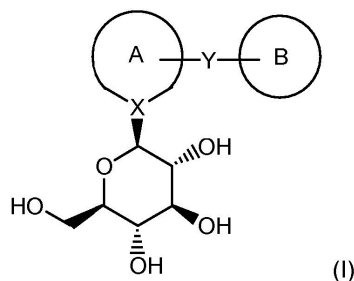
55 Mientras que la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como entran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

60

65

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



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

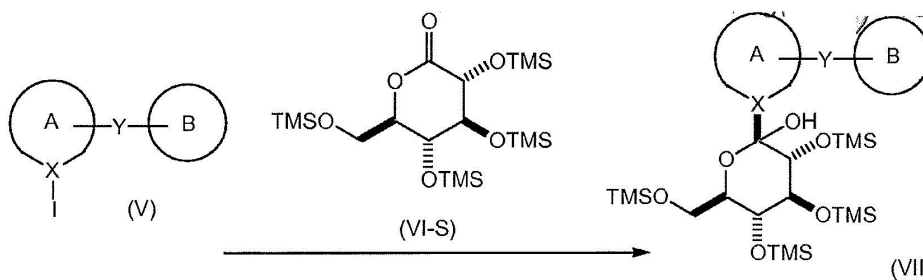
- (1) el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, y el Anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, un anillo heterobíclico fusionado insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo de benceno opcionalmente sustituido;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

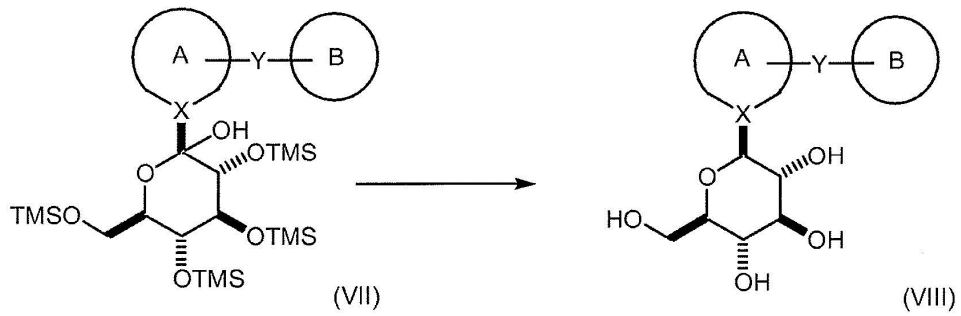
siempre que en el Anillo A, X sea parte de un enlace insaturado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo; que comprende

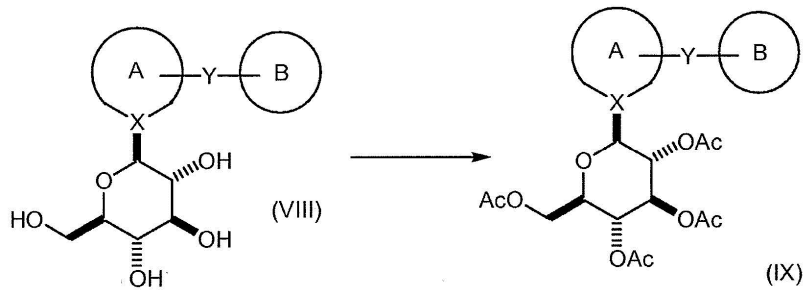


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI-S), en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de (trimetilsilil)metil litio, 2,4,6-trimetilfenil litio y (trietilsilil)metil litio en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de 0° C a -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII);

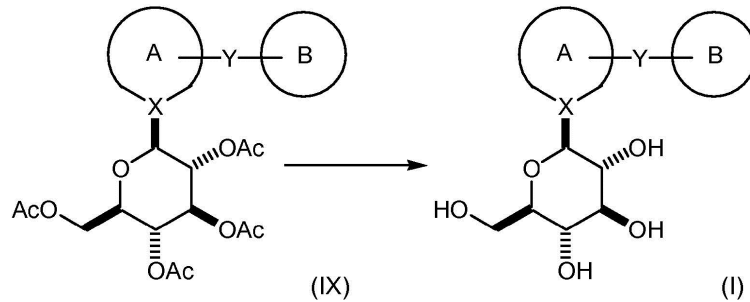
y en el que el alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (VI-S)



15 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con BF_3OEt_2 , en presencia de un trialquilsilano, en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII);

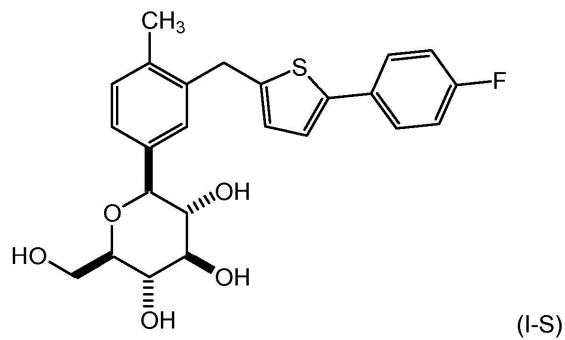


35 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base orgánica, puro o en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX); y



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

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

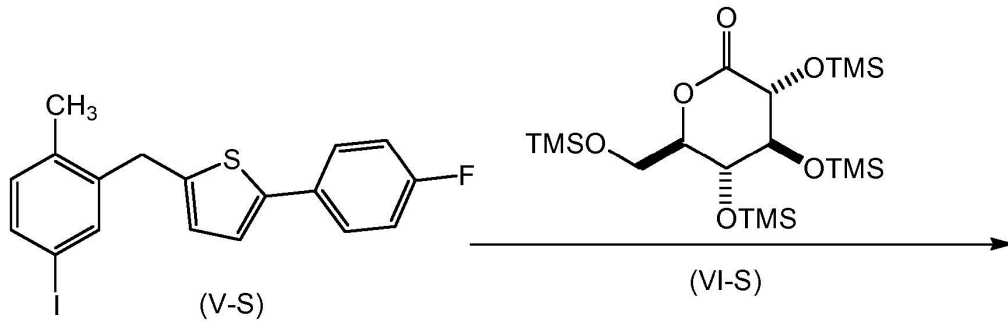


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
que comprende

5

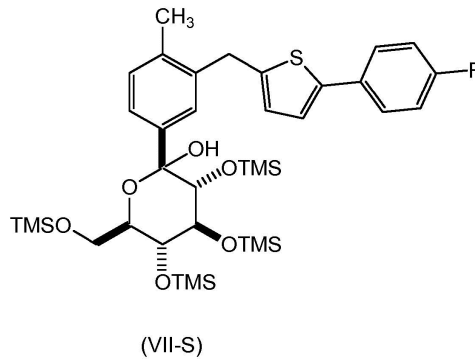
10

15



20

25



30

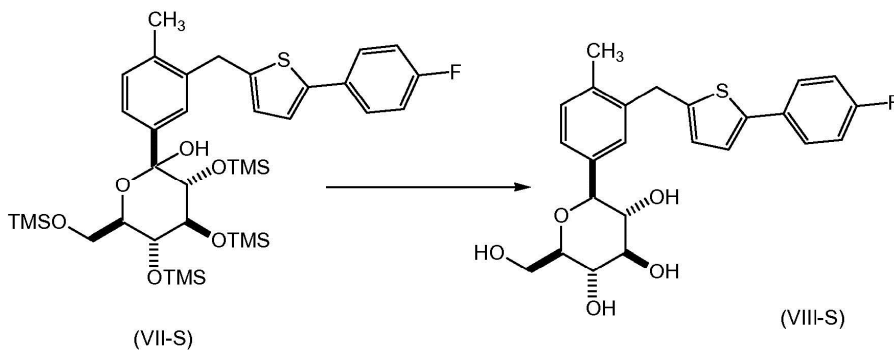
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), con un compuesto de fórmula (VI-S), en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de (trimetilsilil)metil litio, 2-4-6 trimetilfenil litio y (triethylsilyl)metil litio, en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de 0° C a -78° C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S);

35

y en donde el alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula V-S y del compuesto de fórmula (VI-S)

40

45



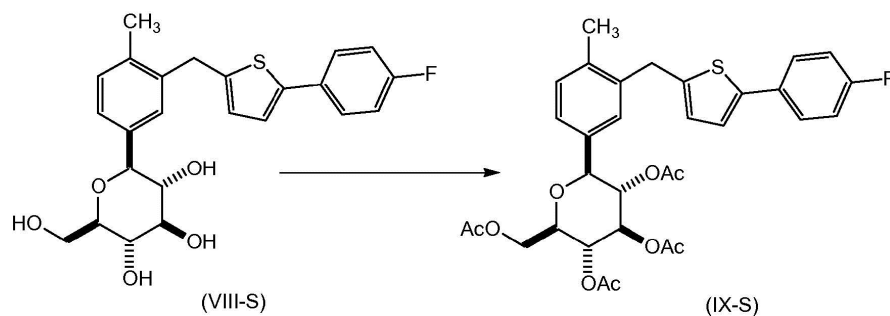
50

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII-S) con BF_3OEt_2 , en presencia de un trialquilsilano, en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S);

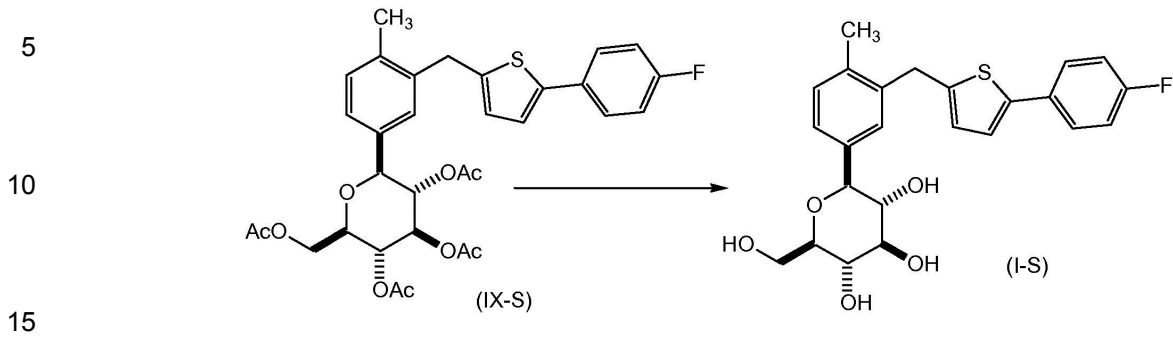
55

60

65

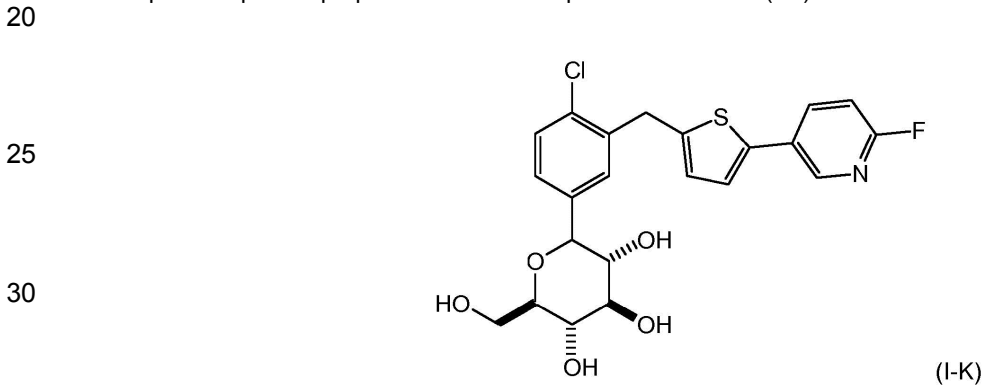


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) con anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base orgánica, puro o en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S); y

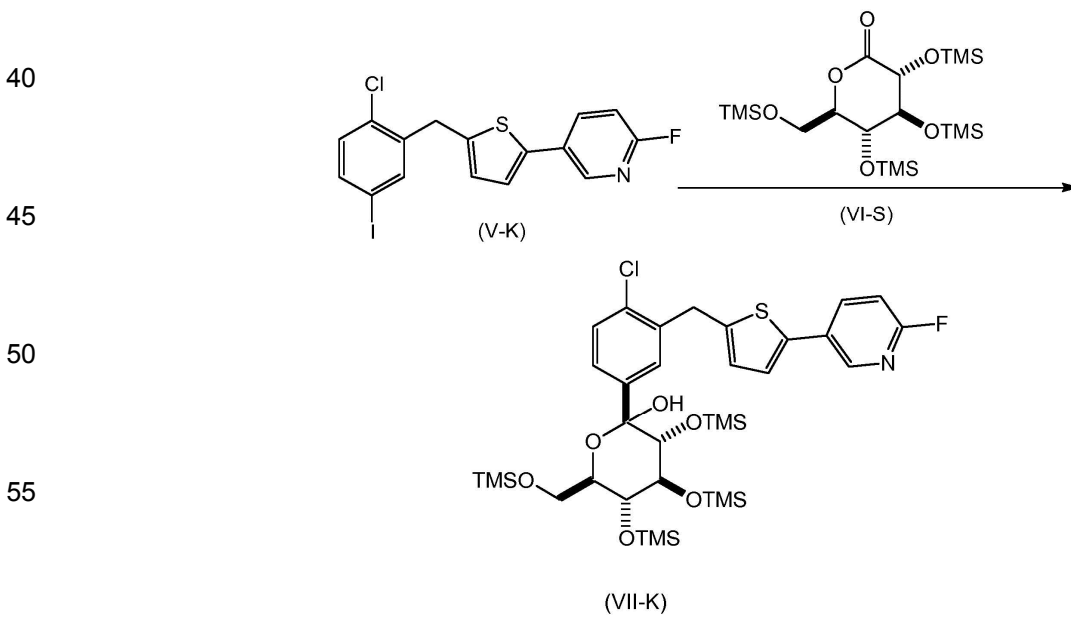


desproteger el compuesto de fórmula (IX-S) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-K)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

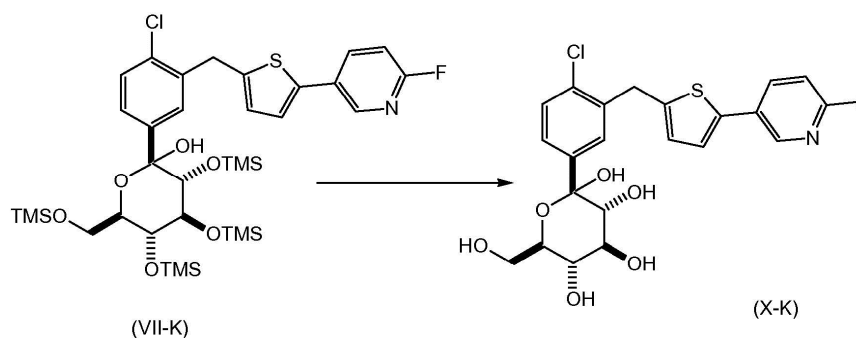


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-K), con un compuesto de fórmula (VI-S), en presencia de un alquil litio seleccionado del grupo que consiste de (trimetilsilil)metil litio, 2,4,6-trimetilfenil litio y (trietsilil)metil litio, en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de 0° C a -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-K);

5 y en el que el alquil litio se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V-K) y el compuesto de fórmula (VII-K)

10

15

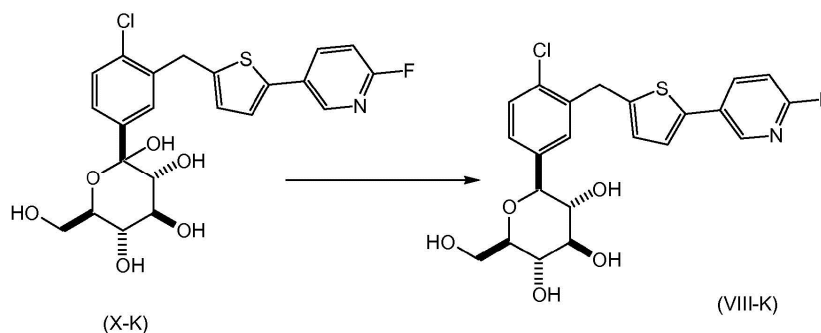


20

desproteger el compuesto de fórmula (VII-K) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X-K);

25

30

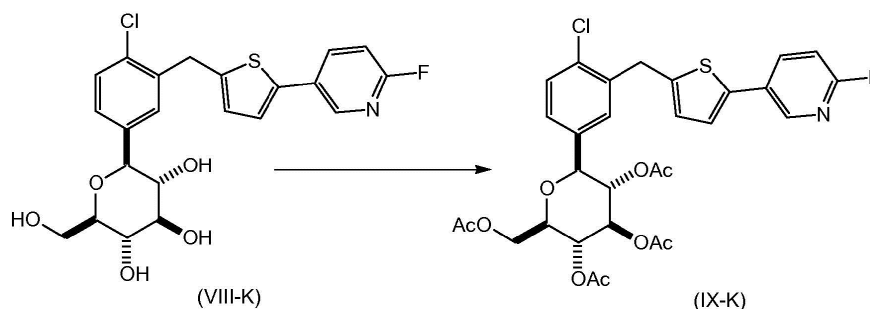


35

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-K) con BF_3OEt_2 , en presencia de un trialquilsilano, en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-K);

40

45

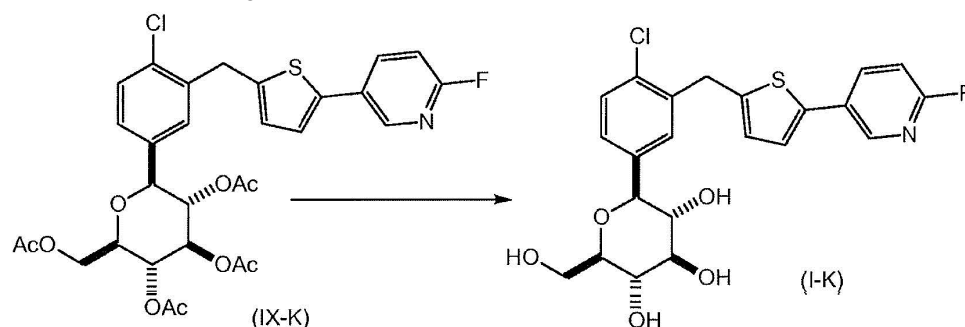


50

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-K) con anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base orgánica, puro o en un solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-K); y

55

60



65

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

- 5 **4.** Un proceso como en la Reivindicación 1, la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (VI-S) está presente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a 1,25 equivalentes molares.
- 5.** Un proceso como en la Reivindicación 1, la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3, en el que el alquil litio es (trimetilsilil)metil litio y en el que el alquil litio está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0 a 2,5 equivalentes molares.
- 10 **6.** Un proceso como en la Reivindicación 1, la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3, en el que el BF_3OEt_2 está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0 a 6,0 equivalentes molares y en el que el trialquilsilano es Et_3SiH y está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0 a 6,0 equivalentes molares.
- 15 **7.** Un proceso como en la reivindicación 6, en el que la proporción molar de BF_3OEt_2 : Et_3SiH es 1:1.
- 8.** Un proceso como en la Reivindicación 1, la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3, en el que la base orgánica es NMM.
- 20 **9.** Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con anhídrido acético y en el que el anhídrido acético está presente en una cantidad en el intervalo de 4,5 a 5,0 equivalentes molares.
- 10.** Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de DMAP.
- 25 **11.** Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (IX) se desprotege haciéndolo reaccionar con una base.
- 12.** Un proceso como en la Reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) se hace reaccionar con anhídrido acético y en el que el anhídrido acético está presente en una cantidad en el intervalo de 4,5 a 5,0 equivalentes molares.
- 30 **13.** Un proceso como en la Reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de DMAP.
- 35 **14.** Un proceso como en la Reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (IX-S) además se suspende en metanol y se filtra.
- 15.** Un proceso como en la Reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege haciéndolo reaccionar con una base.
- 40 **16.** Un proceso como en la Reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (VIII-K) se hace reaccionar con anhídrido acético y en el que el anhídrido acético está presente en una cantidad en el intervalo de 4,5 a 5,0 equivalentes molares.
- 45 **17.** Un proceso como en la Reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (VIII-K) se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de DMAP.
- 50 **18.** Un proceso como en la Reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (IX-K) se desprotege haciéndolo reaccionar con una base.

55

60

65

FIG. 1

Patrón de XRD representativo para la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-S)

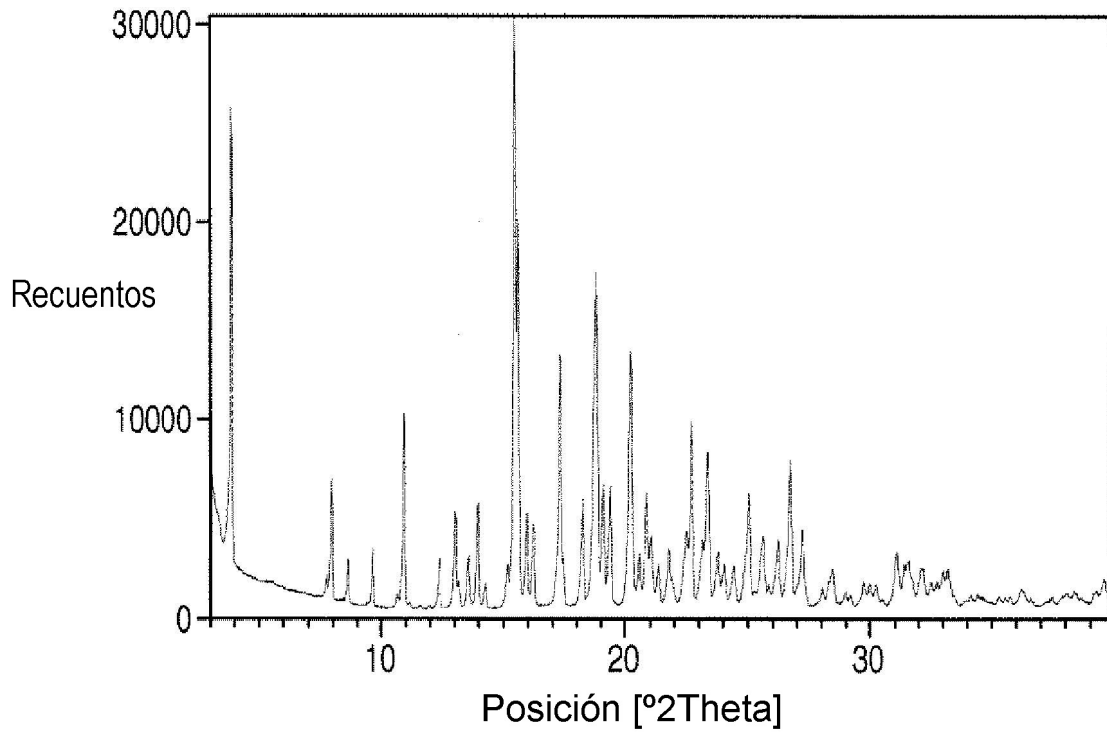


FIG. 2

Patrón de XRD representativo para la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K)

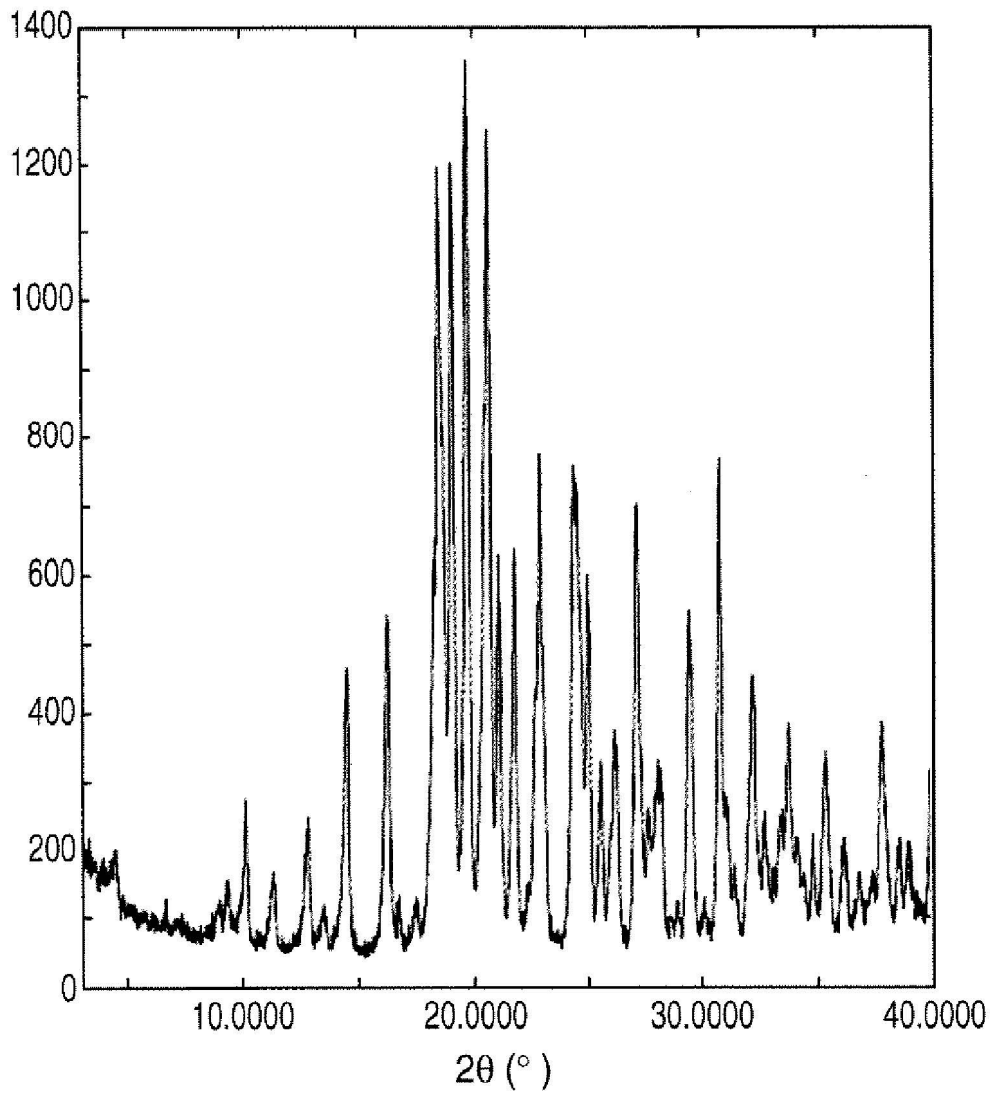


FIG. 3

Patrón de XRD representativo para la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K)

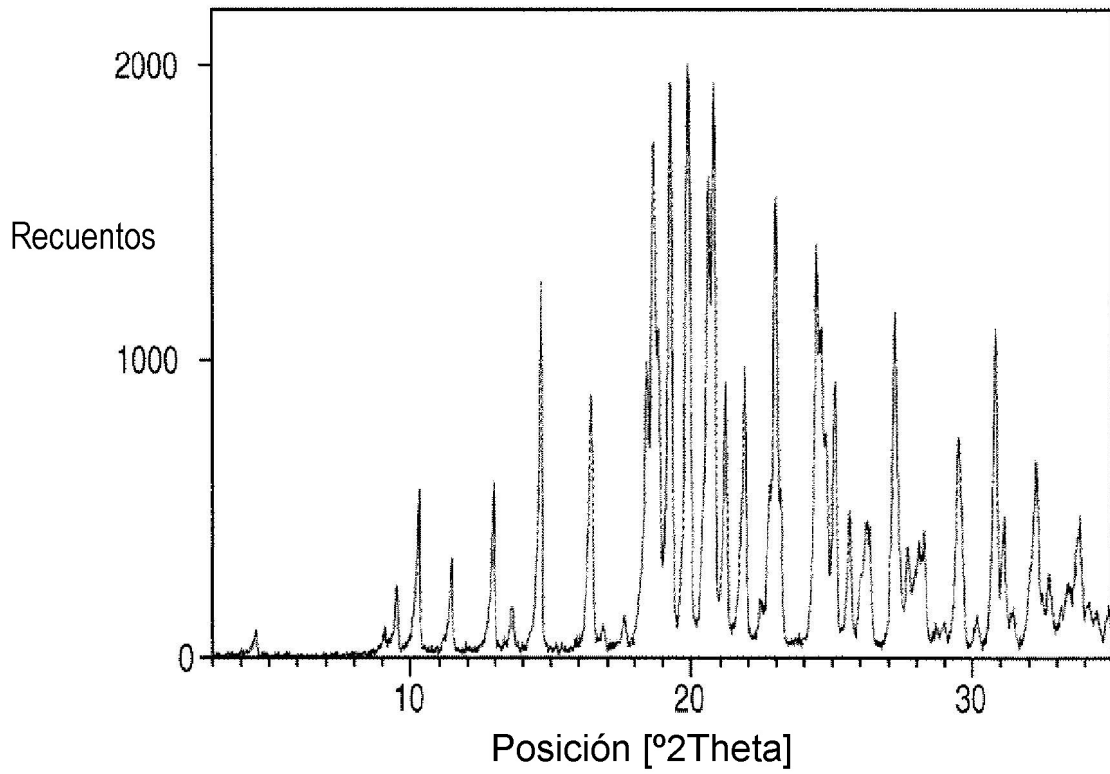


FIG. 4

Espectros infrarrojos representativos en aceite mineral, para la forma cristalina del compuesto de fórmula (I-K)

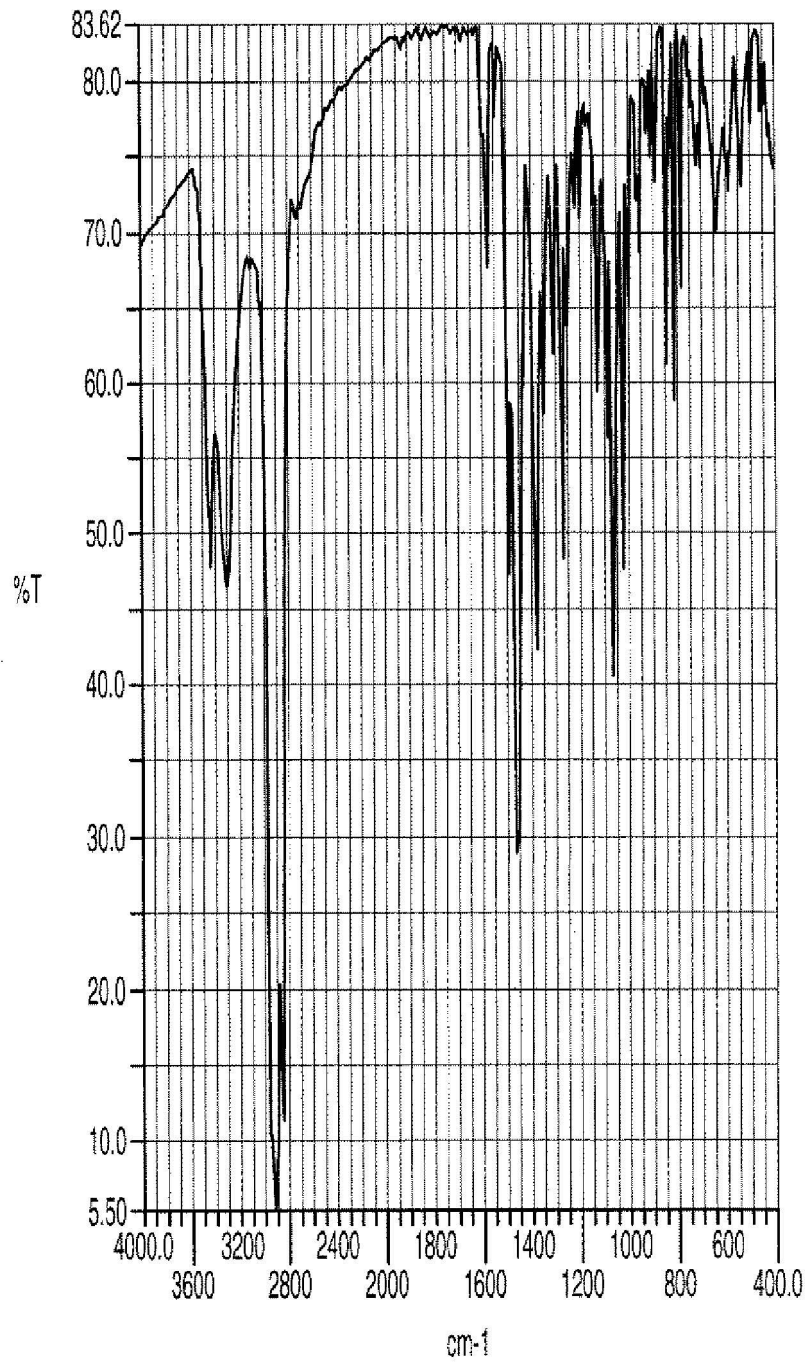


FIG. 5

Espectros infrarrojos representativos en aceite mineral,
medidos a partir de la forma cristalina del compuesto
de fórmula (I-K)

