



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

(11) PI 0816258-1 B1



(22) Data do Depósito: 09/09/2008

(45) Data de Concessão: 25/08/2020

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE SGLT

(51) Int.Cl.: A61K 31/381; A61P 3/00; C07D 409/10.

(30) Prioridade Unionista: 03/01/2008 US 61/018,822; 10/09/2007 US 60/971,067.

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION.

(72) Inventor(es): AHMED F. ABDEL-MAGID; MAUREEN CHISHOLM; STEVEN MEHRMAN; LORRAINE SCOTT; KENNETH M. WELLS; FAN ZHANG-PLASKET; SUMIHIRO NOMURA; MITSUYA HONGU; YUICHI KOGA.

(86) Pedido PCT: PCT US2008075700 de 09/09/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/035969 de 19/03/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/03/2010

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE SGLT. A presente invenção refere-se a um processo inovador para a preparação de compostos que tem atividade inibitória contra transportador de glicose dependente de sódio (SGLT) que está presente no intestino ou rins.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ÚTEIS
COMO INIBIDORES DE SGLT".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] O presente pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório 60/971.067, depositado em 10 de setembro de 2007; e do Pedido Provisório 61/018.822 depositado em 03 de janeiro de 2008, que estão aqui incorporados integralmente a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a um processo inovador para a preparação de compostos tendo atividade inibitória contra o transportador de glicose dependente de sódio (SGLT) presente no intestino ou nos rins.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Uma terapia através de dieta alimentar e exercícios é essencial no tratamento da diabetes mellitus. Quando estas terapias não são suficientes para controlar as condições dos pacientes, é usada insulina ou um agente antidiabético oral como coadjuvante no tratamento da diabetes. Atualmente, o que vem sendo usado como agente antidiabético são os compostos de biguanida, compostos de sulfonilureia, agentes que aumentam a resistência à insulina e inibidores de α -glicosidase. Entretanto, esses agentes antidiabéticos apresentam vários efeitos colaterais. Por exemplo, os compostos de biguanida causam acidose láctica, os compostos de sulfonilureia causam hipoglicemia significativa, os agentes que aumentam a resistência à insulina causam edemas e insuficiência cardíaca, e os inibidores de α -glicosidase causam distensão abdominal e diarreia. Face a tais circunstâncias, torna-se desejável desenvolver novos fármacos para o tratamento da diabetes mellitus sem os tais efeitos colaterais.

[0004] Foi divulgado recentemente que a hiperglicemia faz parte dos primeiros sintomas e da disfunção progressiva da diabetes mellitus, isto é, a teoria da toxicidade pela glicose. Ou seja, a hiperglicemia crônica provoca uma diminuição na secreção de insulina e diminui, adicionalmente, a sensibilidade à insulina, o que resulta no aumento da concentração de glicose sanguínea de tal modo que a diabetes mellitus é autoexacerbada [conf., Diabetologia, vol. 28, página 119 (1985); Diabetes Care, vol. 13, página 610 (1990), etc.]. Portanto, quando se trata a hiperglicemia, o ciclo de autoexacerbação supracitado é interrompido para possibilitar a profilaxia ou o tratamento da diabetes mellitus.

[0005] Como um dos métodos para o tratamento da hiperglicemia, cogita-se excretar uma quantidade extra de glicose diretamente na urina, para normalizar a concentração de glicose sanguínea. Por exemplo, quando se inibe o transportador da glicose dependente de sódio que está presente no túbulo contorcido proximal do rim, a reabsorção de glicose no rim é inibida e, por meio disso, a excreção da glicose na urina é promovida de tal modo que o nível de glicose sanguínea é reduzido. De fato, está confirmado que pela administração subcutânea continuada de florizina tendo atividade inibitória de SGLT a modelos diabéticos animais, a hiperglicemia é normalizada, e o nível de glicose sanguínea do mesmo pode ser mantido normal por um tempo mais prolongado, de tal modo que a secreção de insulina e a resistência à insulina sejam aprimoradas [conf., Journal of Clinical Investigation, vol. 79, página 1510 (1987); ibid., vol. 80, página 1037 (1987); ibid., vol. 87, página 561 (1991), etc.].

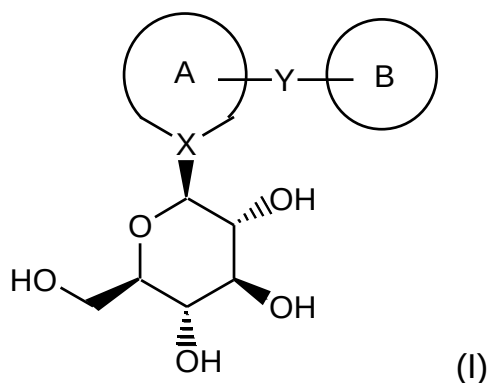
[0006] Além disso, quando se tratam os modelos diabéticos animais com os agentes inibitórios de SGLT por um longo tempo, aumenta-se a resposta da secreção de insulina e a sensibilidade à

insulina dos animais sem que ocorram quaisquer efeitos adversos ao rim ou desequilíbrio dos níveis sanguíneos de eletrólitos e, em consequência disto, são impedidos o aparecimento e o progresso da nefropatia diabética e neuropatia diabética [conf., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, página 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, página 578 (2001), Ueta, Ishihara, Matsumoto, Oku, Nawano, Fujita, Saito, Arakawa, Life Sci., em publicação (2005), etc.].

[0007] A partir do acima exposto, pode-se esperar que os inibidores de SGLT melhorem a secreção de insulina e a resistência à insulina através da redução do nível de glicose sanguínea em pacientes diabéticos e, adicionalmente, impeçam o aparecimento e o progresso da diabetes mellitus e complicações diabéticas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0008] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I)



em que o anel A e o anel B são um dos seguintes:

(1) o anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, e o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído ou um anel de benzeno opcionalmente substituído; ou

(2) o anel A é um anel de benzeno opcionalmente substituído e o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado

opcionalmente substituído, ou um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído, em que Y está ligado ao anel heterocíclico do anel heterobícíclico fundido; ou

(3) o anel A é um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído, em que a porção de açúcar X-(açúcar) e a porção -Y-(anel B) estão, ambas, no mesmo anel heterocíclico do anel heterobícíclico fundido e o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído, ou um anel de benzeno opcionalmente substituído;

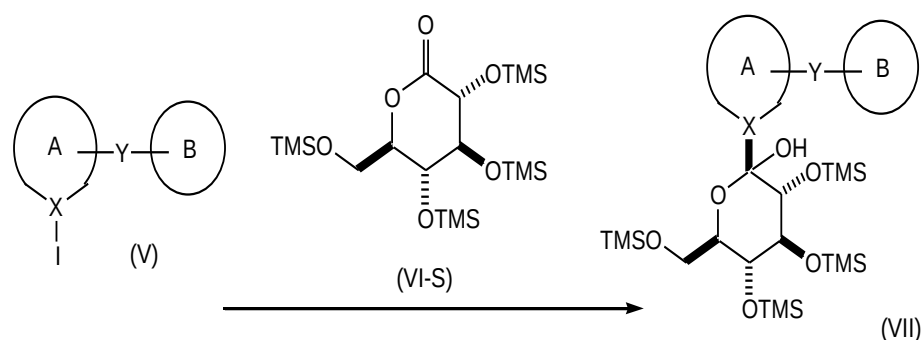
X é um átomo de carbono;

Y é $-(CH_2)_n-$; sendo que n é 1 ou 2;

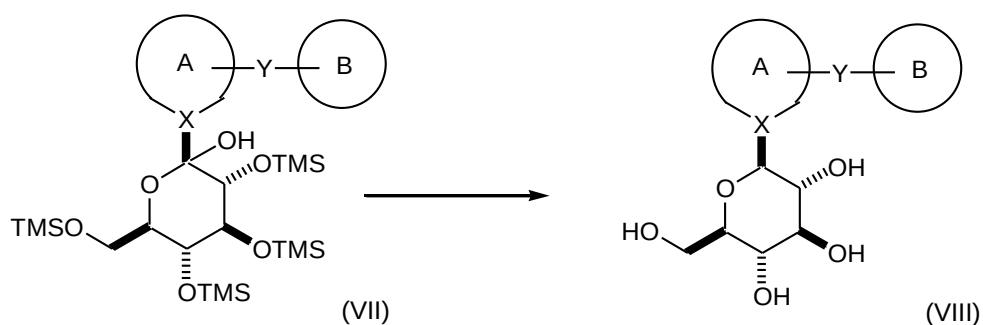
desde que no anel A, X faça parte de uma ligação insaturada;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

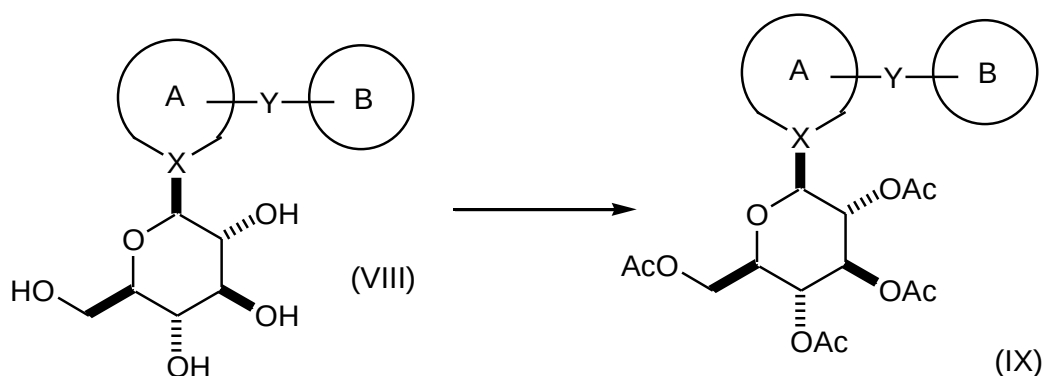
compreendendo:



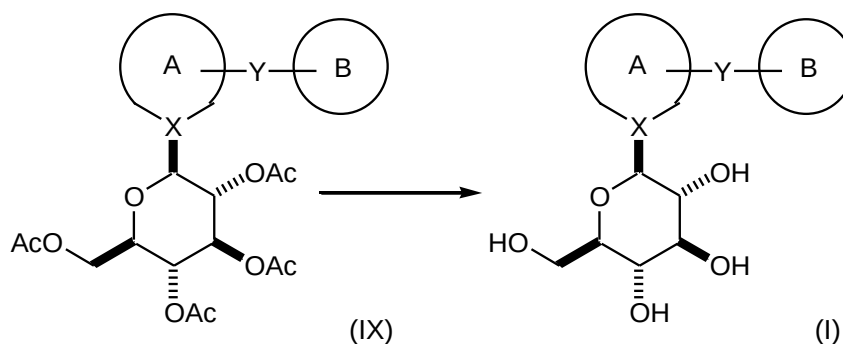
reagir um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI-S), na presença de um alquil lítio, em um solvente orgânico a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -78°C; para render o composto correspondente de fórmula (VII);



reagir o composto de fórmula (VII) com o BF_3OEt_2 , na presença de um trialquilsilano, em um solvente orgânico, para render o composto correspondente de fórmula (VIII);

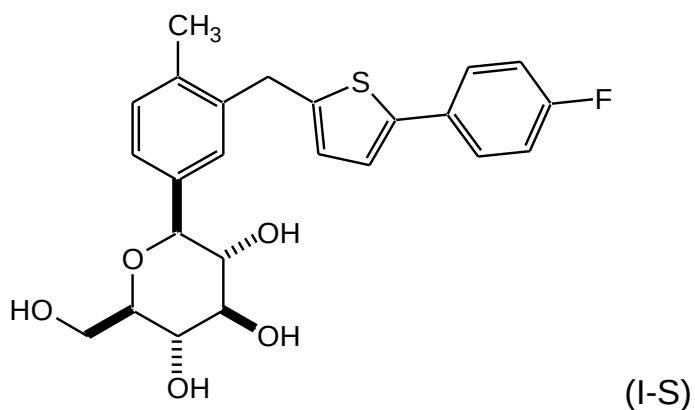


reagir o composto de fórmula (VIII) com anidrido acético ou cloreto de acetila na presença de uma base orgânica, pura ou em um solvente orgânico, para render o composto de fórmula (IX) correspondente; e

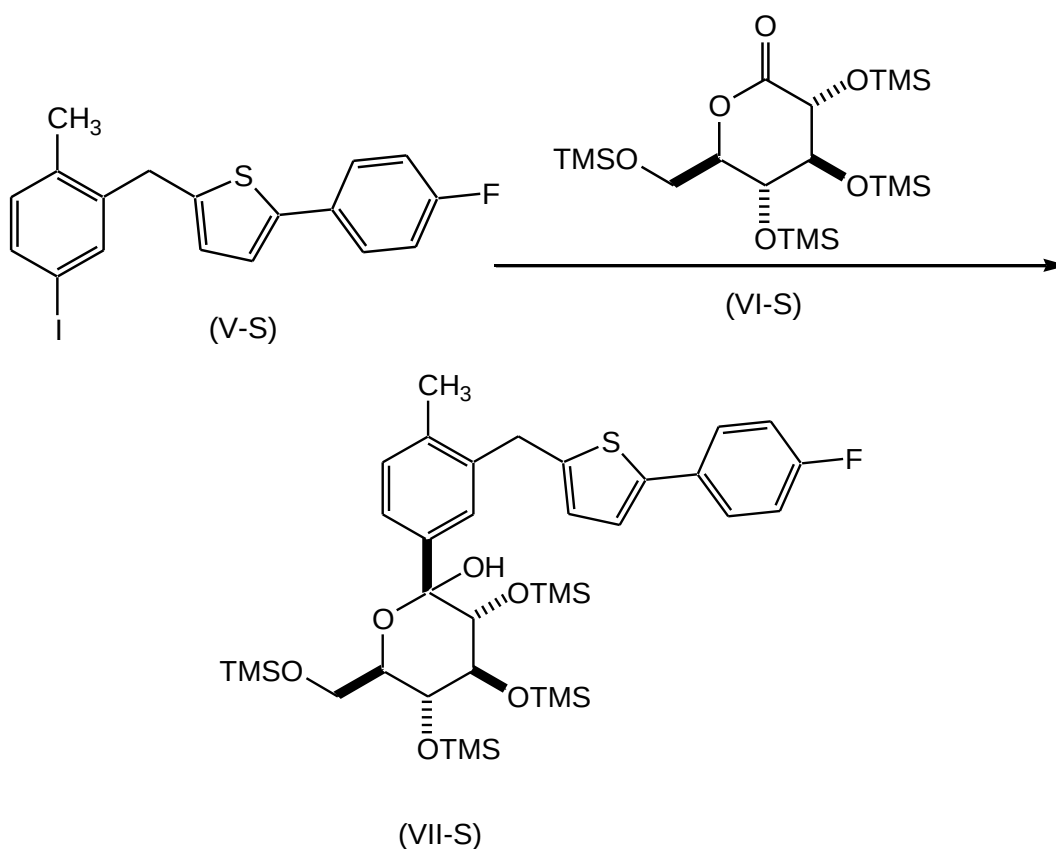


desproteger o composto de fórmula (IX), para render o composto de fórmula (I) correspondente.

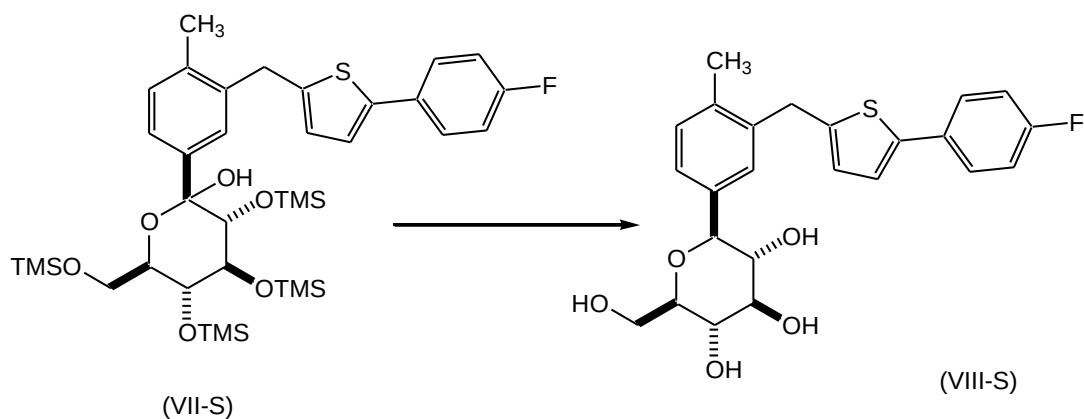
[0009] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-S)



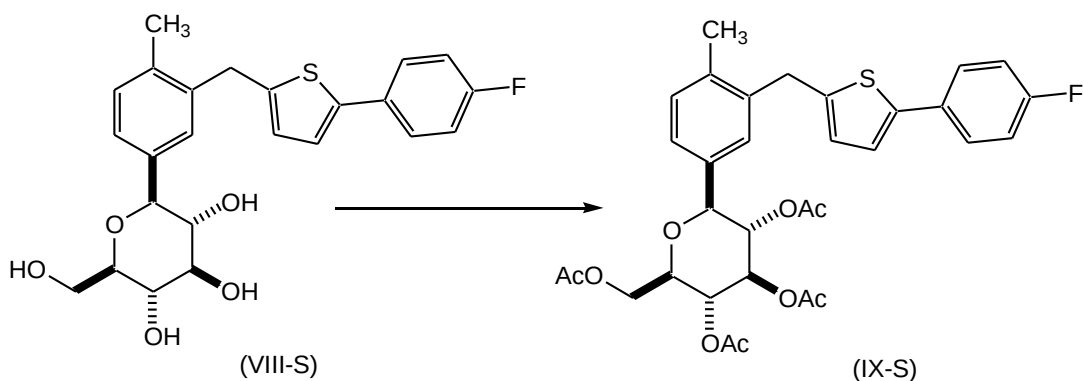
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
 (conhecido também como 1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benzeno);
 que compreende:



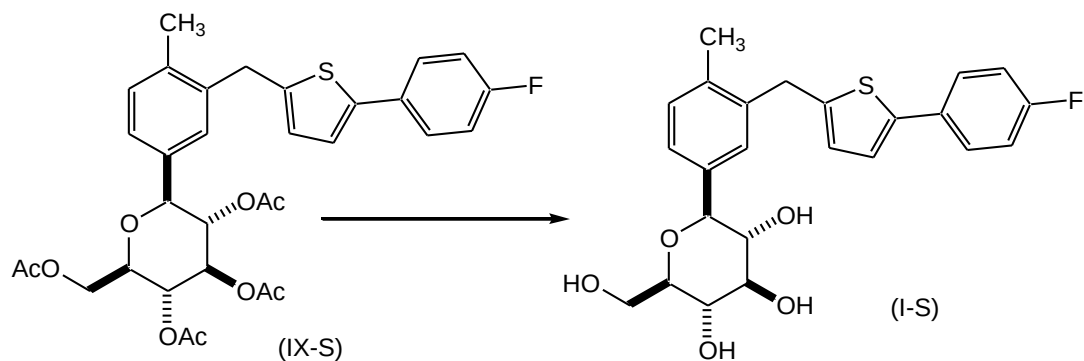
reagir um composto de fórmula (V-S), com um composto de fórmula (VI-S), na presença de um alquil lítio, em um solvente orgânico, a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -78°C, para render o composto de fórmula (VII-S) correspondente;



reagir o composto de fórmula (VII-S) com o BF_3OEt_2 , na presença de um trialkilsilano, em um solvente orgânico, para render o composto de fórmula (VIII-S) correspondente;



reagir o composto de fórmula (VIII-S) com anidrido acético ou cloreto de acetila, na presença de uma base orgânica, pura ou em um solvente orgânico, para render o composto de fórmula (IX-S) correspondente e

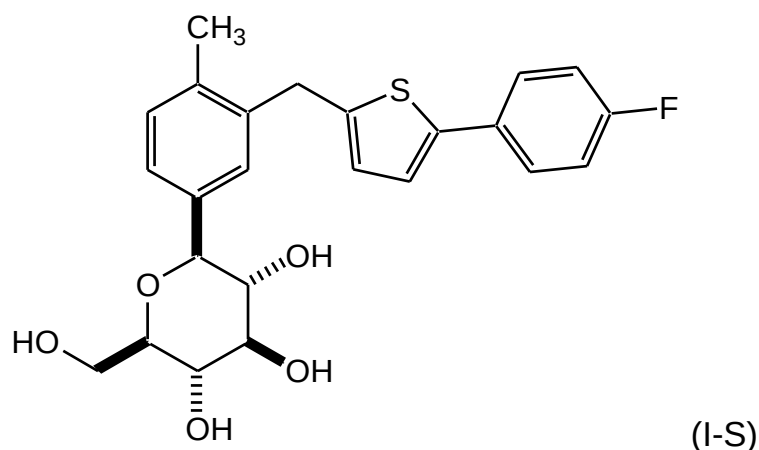


desproteger o composto de fórmula (IX-S) para render o composto de fórmula (I-S) correspondente.

[00010] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a um

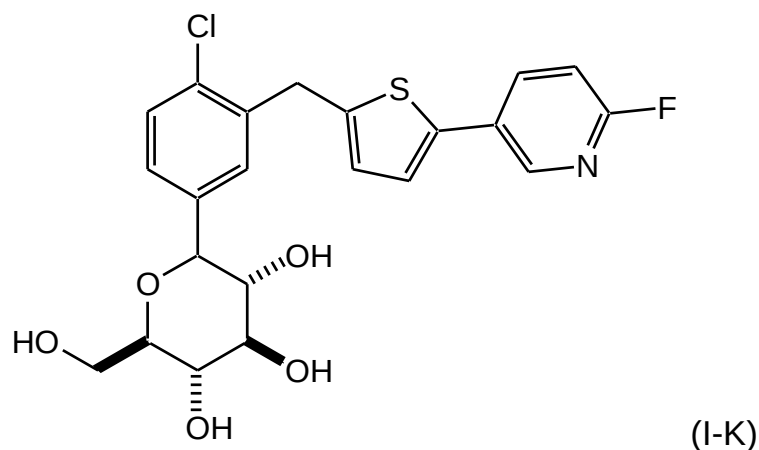
processo para a recristalização de um composto de fórmula (I-S). Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I-S) é recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etila e água, com o uso de heptano como um antissolvente.

[00011] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S)



caracterizado pelos picos do padrão de difração de raios X de pó conforme aqui descritos. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S) preparada pela recristalização de um composto de fórmula (I-S) a partir de uma mistura de acetato de etila e água e com o uso de heptano como um antissolvente.

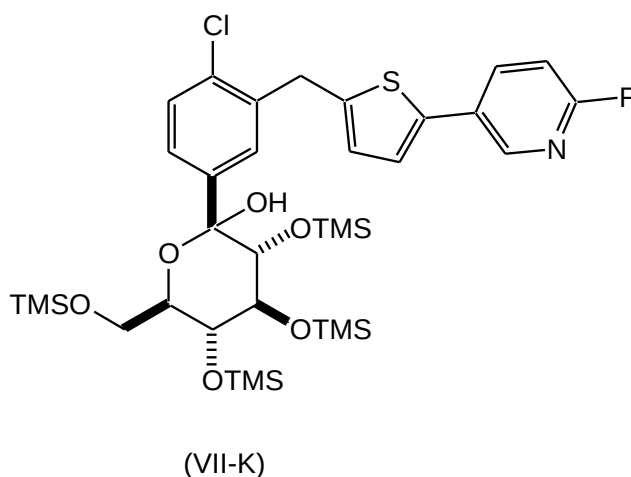
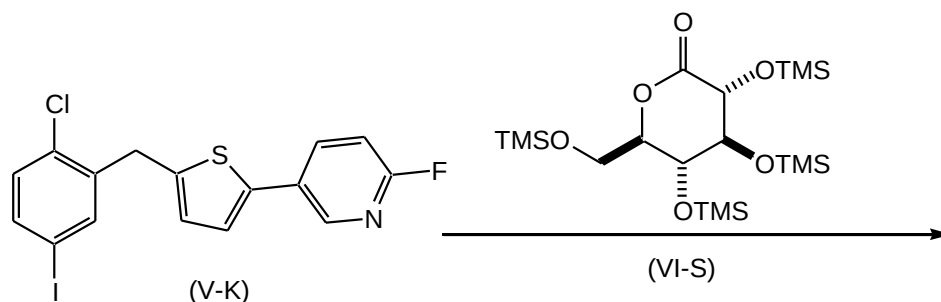
[00012] Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-K)



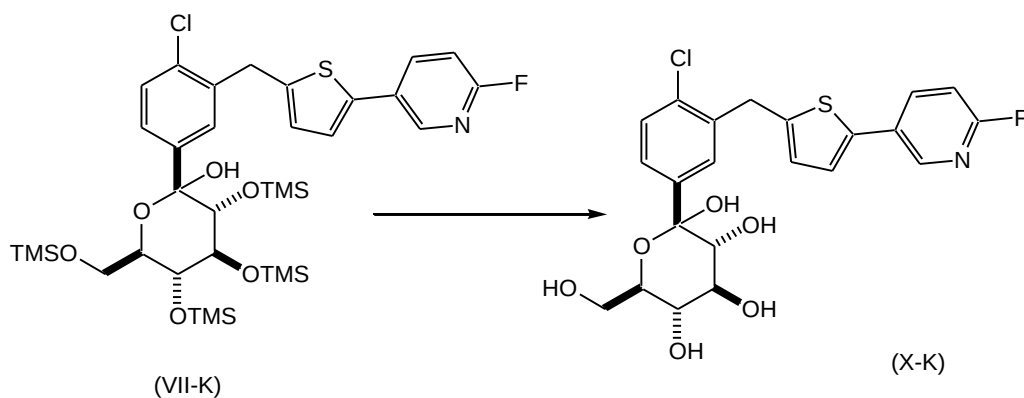
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(também conhecido como 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno)

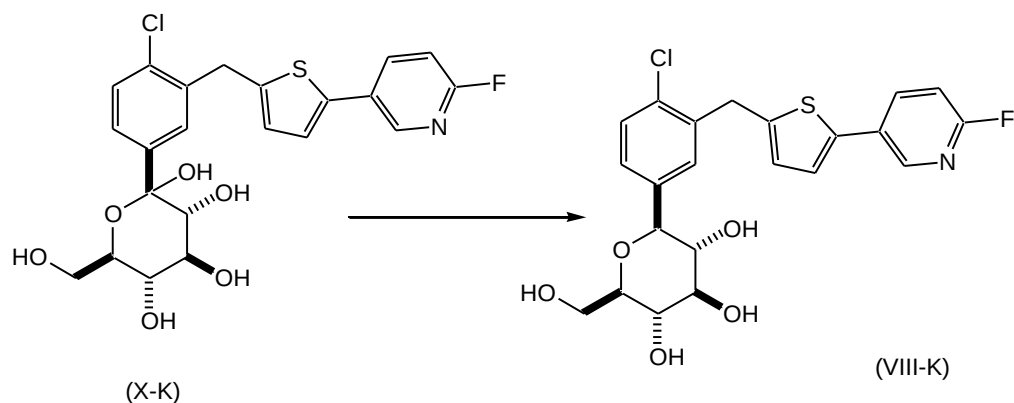
que compreende:



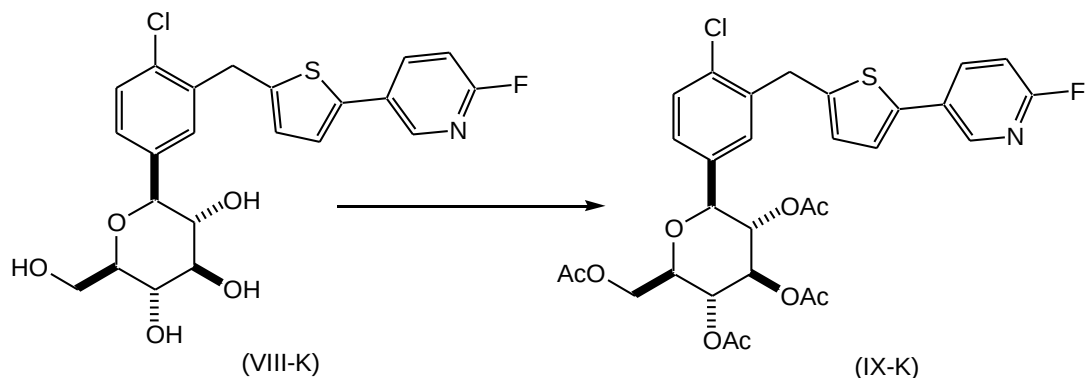
reagir um composto de fórmula (V-K), com um composto de fórmula (VI-S), na presença de um alquil lítio, em um solvente orgânico, a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -78°C, para render o composto de fórmula (VII-K) correspondente;



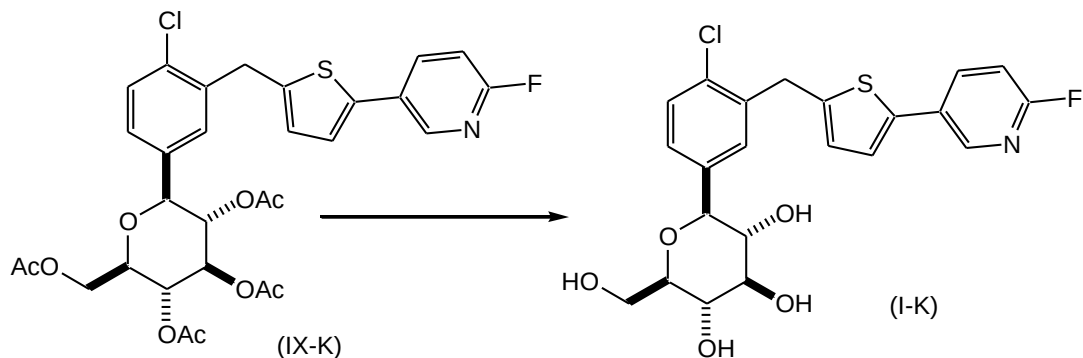
desproteger o composto de fórmula (VII-K), para render o composto de fórmula (X-K) correspondente;



reagir o composto de fórmula (X-K) com BF_3OEt_2 , na presença de um trialquilsilano, em um solvente orgânico, para render o composto de fórmula (VIII-K) correspondente;

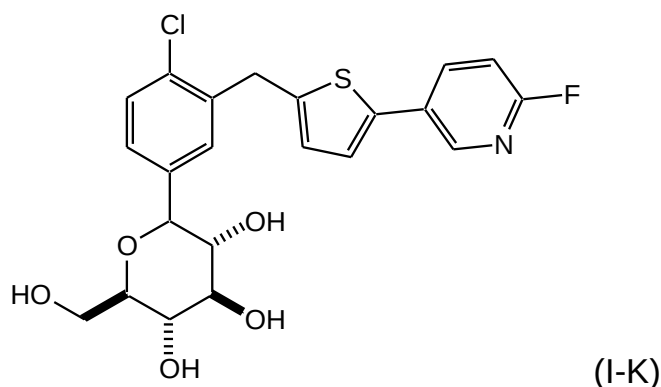


reagir o composto de fórmula (VIII-K) com um anidrido acético ou cloreto de acetila, na presença de uma base orgânica, pura ou em um solvente orgânico, para render o composto de fórmula (IX-K) correspondente; e



desproteger o composto de fórmula (IX-K) para render o composto de fórmula (I-K) correspondente.

[00013] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina do composto de fórmula (I-K)



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (também conhecido como 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno), cuja forma cristalina pode ser caracterizada por seus picos do padrão de difração de raios X de pó, conforme aqui descritos. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao processo para a preparação e/ou isolamento da forma cristalina do composto de fórmula (I-K).

[00014] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos aqui descritos.

[00015] Para ilustrar a invenção apresenta-se uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e o produto preparado de acordo com quaisquer dos processos aqui descritos. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita através da mistura do produto preparado de acordo com quaisquer dos processos aqui descritos e um veículo farmaceuticamente aceitável. Para ilustrar, a invenção apresenta-se um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica que compreende misturar o produto preparado de acordo com quaisquer dos processos aqui descritos e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00016] Para ilustrar a invenção, apresenta-se uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S) ou uma

forma cristalina do composto de fórmula (I-K), conforme descrito na presente invenção. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita através da mistura de uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S) ou uma forma cristalina do composto de fórmula (I-K), conforme descrito na presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. Para ilustrar a invenção apresenta-se um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica que compreende misturar uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S) ou uma forma cristalina do composto de fórmula (I-K), conforme descrito na presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00017] Para exemplificar a invenção apresentam-se métodos de tratamento de um distúrbio mediado por SGLT (incluindo o tratamento ou o retardo da progressão ou aparecimento da diabetes mellitus, retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética, demora na cura de ferimentos, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, níveis elevados de ácidos graxos no sangue, níveis elevados de glicerol no sangue, hiperlipidemia, obesidade, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicações diabéticas, aterosclerose, ou hipertensão,) que compreende administrar, ao indivíduo que necessite desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de quaisquer dos compostos, formas cristalinas ou composições farmacêuticas descritas acima.

[00018] Adicionalmente, para exemplificar a invenção apresentam-se métodos de tratamento da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, que compreendem administrar, a um indivíduo que necessite desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de quaisquer dos compostos, formas cristalinas ou composições farmacêuticas descritas acima, isoladamente ou em combinação com pelo menos um agente antidiabético, agente para o tratamento de complicações diabéticas,

agente antiobesidade, agente anti-hipertensivo, agente antiplaquetário, agente antiaterosclerótico e/ou agente hipolipidêmico.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00019] A figura 1 ilustra um padrão de XRD representativo para uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S).

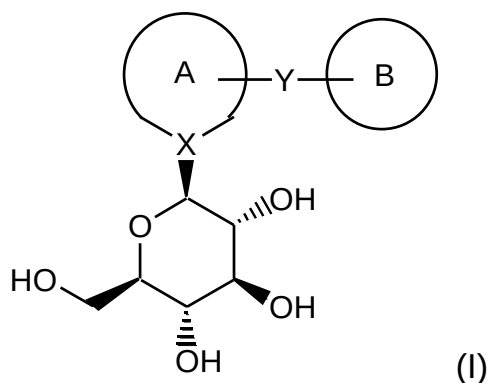
[00020] A figura 2 ilustra um padrão de difração de raio X de pó representativo da forma cristalina do composto de fórmula (I-K), conforme medido em um difratômetro de raios X RINT-ULTIMA3, Rigaku, Tóquio, Japão.

[00021] A figura 3 ilustra um padrão de difração de raio X de pó representativo da forma cristalina do composto de fórmula (I-K), conforme medido em um difratômetro de raios X Philips, X'Pert Pro MPD, Philips. A figura 4 ilustra um espectro de infravermelho representativo do cristalino do composto de fórmula (I-K) em óleo mineral.

[00023] A figura 5 ilustra um espectro de infravermelho representativo do cristalino do composto de fórmula (I-K) a partir de um pélete de KBr.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00024] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação do composto de fórmula (I)



em que X, Y, anel A e anel B são conforme ora definidos. Os compostos da fórmula (I) têm uma atividade inibitória contra o transportador de glicose dependente de sódio presente no intestino e

no rim da espécie de mamífero e é útil no tratamento da diabetes mellitus ou complicações diabéticas como retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética, obesidade e demora na cura de ferimentos. O versado na técnica identificará, adicionalmente, que quaisquer dos compostos ou formas cristalinas aqui descritas podem ser usados, se necessário, em combinação com um ou mais de outros agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos e/ou agentes para o tratamento de outras doenças e podem ser administrados na mesma forma de dosagem ou em uma forma de dosagem oral separada ou através de injeção.

[00025] A publicação PCT número WO 2005/012326 apresenta uma classe de compostos que são inibidores do transportador de glicose dependente de sódio (SGLT), incluindo o composto de fórmula (I-K), também conhecido como 1-(β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno e o composto de fórmula (I-S), também conhecido como 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benzeno. A publicação PCT número WO 2005/012326 apresenta, adicionalmente, o uso dos ditos compostos, incluindo o composto de fórmula (I-K) e o composto de fórmula (I-S), para o tratamento da diabetes, obesidade, complicações diabéticas e similares.

[00026] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a processos para a preparação de um composto de fórmula (I-S) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um composto de fórmula (I-K) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00027] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina inovadora do composto de fórmula (I-S) e a uma forma cristalina inovadora do composto de fórmula (I-K), conforme aqui descrito em maiores detalhes. A presente invenção refere-se, adicionalmente, a processos para a preparação das formas cristalinas

do composto de fórmula (I-S) e o composto de fórmula (I-K) conforme aqui descrito em maiores detalhes.

[00028] O termo "**átomo de halogênio**" ou "**halo**" significa cloro, bromo e flúor, e cloro e flúor são os preferíveis.

[00029] O termo "**grupo alquila**" significa uma cadeia de hidrocarboneto monovalente saturada linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono. O grupo alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono é o preferível e o grupo alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono é o mais preferível. Exemplos do mesmo são o grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo isopropila, grupo butila, grupo t-butila, grupo isobutila, grupo pentila, grupo hexila, grupo isoexila, grupo heptila, grupo 4,4-dimetilpentila, grupo octila, grupo 2,2,4-trimetilpentila, grupo nonila, grupo decila e os vários isômeros de cadeia ramificada dos mesmos. Adicionalmente, o grupo alquila pode ser substituído opcionalmente e independentemente por 1 a 4 substituintes conforme mencionados abaixo, se necessário.

[00030] O termo "**grupo alquilen**" ou "**alquilen**" significa uma cadeia de hidrocarboneto saturada divalente linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono. O grupo alquilen de cadeia linear ou de cadeia ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono é preferencial, e o grupo alquilen de cadeia linear ou de cadeia ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono é o mais preferível. Seus exemplos são o grupo metileno, grupo etileno, grupo prolileno, grupo trimetileno, etc. Se necessário, o grupo alquilen pode, opcionalmente, ser substituído da mesma maneira que o "grupo alquila" mencionado acima. Se os grupos alquilen, conforme definidos acima, ligarem-se a dois diferentes átomos de carbono do anel de benzeno, eles formam um carbociclo anelado de cinco, seis ou sete membros junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados e podem,

opcionalmente, ser substituídos por um ou mais substituintes definidos abaixo.

[00031] O termo "**grupo alquenila**" significa uma cadeia de hidrocarboneto monovalente linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação dupla. De preferência, o grupo alquenila é um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, e o grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 4 átomos de carbono é o mais preferível. Os exemplos do mesmo são grupo vinila, 2-grupo-propenila, grupo 3-butenila, grupo 2-butenila, grupo 4-pentenila, grupo 3-pentenila, grupo 2-hexenila, grupo 3-hexenila, grupo 2-heptenila, grupo 3-heptenila, grupo 4-heptenila, grupo 3-octenila, grupo 3-nonenila, grupo 4-decenila, grupo 3-undecenila, grupo 4-dodecenila, grupo 4,8,12-tetradecatrienila, etc. O grupo alquenila pode, opcional e independentemente, ser substituído por 1 a 4 substituintes como mencionado abaixo, se necessário.

[00032] O termo "**grupo alquênileno**" significa uma cadeia de hidrocarboneto divalente linear ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono e tendo pelo menos uma ligação dupla. O grupo alquênileno de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono é preferível, e o grupo alquênileno de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo 2 a 4 átomos de carbono é o mais preferível. Os exemplos do mesmo são o grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. Se for necessário, o grupo alquênileno pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo, se necessário. Se os grupos alquênileno, conforme definidos acima, ligarem-se a dois diferentes átomos de carbono do anel benzeno, eles formam um carbociclo anelado com cinco, seis ou sete membros (por exemplo, um anel benzeno fundido) junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados e podem, opcionalmente, ser substituídos

por um ou mais substituintes definidos abaixo.

[00033] O termo "**grupo alquinila**" significa uma cadeia de hidrocarboneto monovalente linear ou ramificada tendo pelo menos uma ligação tripla. O grupo alquinila preferível é um grupo alquinila de cadeia linear ou de cadeia ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, e o grupo alquinila de cadeia linear ou de cadeia ramificada tendo 2 a 4 átomos de carbono é o mais preferível. Os exemplos do mesmo são grupo 2-propinila, grupo 3-butinila, grupo 2-butinila, grupo 4-pentinila, grupo 3-pentinila, grupo 2-hexinila, grupo 3-hexinila, grupo 2-heptinila, grupo 3-heptinila, grupo 4-heptinila, grupo 3-octinila, grupo 3-noninila, grupo 4-decinila, grupo 3-undecinila, grupo 4-dodecinila, etc. O grupo alquinila pode, opcional e independentemente ser substituído por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo, se necessário.

[00034] O termo "**grupo cicloalquila**" significa um anel de hidrocarboneto saturado monovalente monocíclico ou bicíclico tendo 3 a 12 átomos de carbono e o grupo de hidrocarboneto saturado monocíclico tendo 3 a 7 átomos de carbono é o mais preferível. Os exemplos do mesmo são um grupo alquila monocíclico e um grupo alquila bicíclico como grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ciclopentila, grupo ciclo-hexila, grupo ciclo-heptila, grupo ciclo-octila, grupo ciclodecila, etc. Esses grupos podem ser opcional e independentemente substituídos por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo, se necessário. O grupo cicloalquila pode, opcionalmente, ser condensado com anel de hidrocarboneto saturado ou um anel de hidrocarboneto insaturado (o dito anel de hidrocarboneto saturado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcionalmente, conter um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, SO ou SO₂ no anel, se necessário) e o anel de hidrocarboneto saturado condensado e o anel de hidrocarboneto insaturado condensado podem, opcional e independentemente, ser

substituídos por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo.

[00035] O termo "**grupo cicloalquilideno**" significa um anel divalente bicíclico ou monocíclico de hidrocarboneto saturado que tem de 3 a 12 átomos de carbono e o grupo de hidrocarboneto saturado monocíclico que tem de 3 a 6 átomos de carbono é preferível. Os exemplos do mesmo são um grupo alquilideno monocíclico e um grupo alquilideno bicíclico como o grupo ciclopropilideno, grupo ciclobutilideno, grupo ciclopentilidina, grupo ciclo-hexilideno, etc. Estes grupos podem, opcional e independentemente, ser substituídos por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo, se necessário. Além disso, o grupo cicloalquilideno pode opcionalmente ser condensado com um anel de hidrocarboneto saturado ou um anel de hidrocarboneto insaturado (o dito anel de hidrocarboneto saturado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcionalmente, conter um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, SO ou SO₂ no anel, se necessário) e o anel de hidrocarboneto saturado condensado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcional e independentemente, ser substituídos por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo.

[00036] O termo "**grupo cicloalquenila**" significa um anel monovalente monocíclico ou bicíclico de hidrocarboneto insaturado que tem de 4 a 12 átomos de carbono e tem pelo menos uma ligação dupla. O grupo cicloalquenila preferível é um grupo hidrocarboneto insaturado monocíclico que tem de 4 a 7 átomos de carbono. Os exemplos do mesmo são grupos alquenila monocíclicos como grupo ciclopentenila, grupo ciclopentadienila, grupo ciclo-hexenila, etc. Estes grupos podem, opcional e independentemente, ser substituídos por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo, se necessário. Além disso, o grupo cicloalquenila pode, opcionalmente, ser condensado com um anel de hidrocarboneto saturado ou um anel de

hidrocarboneto insaturado (o dito anel de hidrocarboneto saturado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcionalmente, conter um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, SO ou SO₂ no anel, se necessário) e o anel de hidrocarboneto saturado condensado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcional e independentemente, ser substituídos por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo.

[00037] O termo "**grupo cicloalquinila**" significa um anel monocíclico ou bicíclico de hidrocarboneto insaturado que tem de 6 a 12 átomos de carbono e tem pelo menos uma ligação tripla. O grupo cicloalquinila preferível é um grupo de hidrocarboneto insaturado monocíclico que tem de 6 a 8 átomos de carbono. Os exemplos do mesmo são grupos alquinila monocíclicos como grupo ciclo-octinila, grupo ciclodecinila. Estes grupos podem, opcionalmente, ser substituídos por 1 a 4 substituintes, conforme mencionado abaixo, se for necessário. Além disso, o grupo cicloalquinila pode, opcional e independentemente, ser condensado com um anel de hidrocarboneto saturado ou um anel de hidrocarboneto insaturado (o dito anel de hidrocarboneto saturado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcionalmente, conter um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, SO ou SO₂ no anel, se necessário) e o anel de hidrocarboneto saturado condensado ou o anel de hidrocarboneto insaturado pode, opcional e independentemente, ser substituído por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo.

[00038] O termo "**grupo arila**" significa um grupo de hidrocarboneto aromático monovalente bicíclico ou monocíclico que tem de 6 a 10 átomos de carbono. Os exemplos do mesmo são grupo fenila, grupo naftila (incluindo 1-grupo naftila e 2-grupo naftila). Estes grupos podem, opcional e independentemente, ser substituídos por 1 a 4 substituintes, conforme mencionado abaixo, se necessário. Além

disso, o grupo arila pode, opcionalmente, ser condensado com um anel de hidrocarboneto saturado ou um anel de hidrocarboneto insaturado (o dito anel de hidrocarboneto saturado e o anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcionalmente, conter um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, SO ou SO₂ no anel, se necessário) e o anel de hidrocarboneto saturado condensado ou o anel de hidrocarboneto insaturado pode, opcional e independentemente, ser substituído por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo.

[00039] O termo "**anel heterocíclico monocíclico insaturado**" significa um anel de hidrocarboneto insaturado que contém de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre e o preferível é um anel de hidrocarboneto insaturado ou saturado com 4 a 7 membros que contém de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre. Os exemplos do mesmo são piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-di-hidro-oxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Dentre estes, piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol e tiazol podem ser preferencialmente usados. O "anel heterocíclico monocíclico insaturado" pode, opcional e independentemente, ser substituído por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo, se necessário.

[00040] O termo "**anel heterobícíclico fundido insaturado**" significa anel de hidrocarboneto que compreende um anel de hidrocarboneto insaturado ou saturado condensado com o anel heterocíclico monocíclico insaturado mencionado acima onde o dito anel de hidrocarboneto saturado e o dito anel de hidrocarboneto insaturado podem, opcionalmente, conter um átomo de oxigênio, um

átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre, SO ou SO₂ no anel, se necessário. O "anel heterobícíclico fundido insaturado" inclui, por exemplo, benzotiofeno, indol, tetra-hidrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, di-hidroisoquinolina, etc. Adicionalmente, o "anel heterocíclico" também inclui N- ou S-óxidos possíveis dos mesmos.

[00041] O termo "**heterociclila**" significa um grupo monovalente do anel heterocíclico monocíclico insaturado ou anel heterobícíclico fundido insaturado supracitado e um grupo monovalente da versão saturada do anel heterocíclico monocíclico insaturado ou heterobícíclico fundido insaturado supracitado. Se necessário, a heterociclila pode, opcional e independentemente, ser substituída por 1 a 4 substituintes conforme mencionado abaixo.

[00042] O termo "**grupo alcanoíla**" significa um grupo formila e um formado pela ligação de um "grupo alquila" a um grupo carbonila.

[00043] O termo "**grupo alcóxi**" significa aqueles formados pela ligação de um "grupo alquila" a um átomo de oxigênio.

[00044] O **substituinte** para cada grupo acima inclui, por exemplo, um átomo de halogênio (flúor, cloro, bromo), um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo oxo, um grupo hidróxi, um grupo mercapto, um grupo carboxila, um grupo sulfo, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalquinila, um grupo arila, um grupo heterociclila, um grupo alcóxi, um grupo alquenilóxi, um grupo alquinilóxi, um grupo cicloalquilóxi, um grupo cicloalquenilóxi, um grupo cicloalquinilóxi, um grupo arilóxi, um grupo heterocicililóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquenilcarbonila, um grupo alquinilcarbonila, um grupo cicloalquilcarbonila, um grupo cicloalquenilcarbonila, a grupo cicloalquinilcarbonila, um grupo

arilcarbonila, a grupo heterociclil carbonila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alqueniloxicarbonila, um grupo alquiniloxicarbonila, um grupo cicloalquiloxicarbonila, um grupo cicloalqueniloxicarbonila, um grupo cicloalquiniloxicarbonila, um grupo ariloxicarbonila, um grupo heterociclooxicarbonila, um grupo alcanoióxi, um grupo alquenilcarbonilóxi, um grupo aquinilcarbonilóxi, um grupo cicloalquilcarbonilóxi, um grupo cicloalquenilcarbonilóxi, um grupo cicloalquinilcarbonilóxi, um grupo arilcarbonilóxi, um grupo heterociclilcarbonilóxi, um grupo alquiltio, um grupo alqueniltio, um grupo alquinitio, um grupo cicloalquiltio, um grupo cicloalqueniltio, um grupo cicloalquinitio, um grupo ariltio, um grupo heterociciltio, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo mono- ou dialcanoilamino, um grupo mono- ou dialcoxicarbonilamino, um grupo mono- ou diarilcarbonilamino, um grupo alquilsulfinilamino, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfinilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo mono- ou diarilacarbamoila, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquenilsulfinila, um grupo alquinilsulfinila, um grupo cicloalquilsulfinila, um grupo cicloalquenilsulfinila, um grupo cicloalquinilsulfinila, um grupo arilsulfinila, um grupo heterociclilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquenilsulfonila, um grupo alquinilsulfonila, um grupo cicloalquilsulfonila, um grupo cicloalquenilsulfonila, um grupo cicloalquinilsulfonila, um grupo arilsulfonila e um grupo heterociclilsulfonila. Cada grupo acima mencionado pode, opcionalmente, ser substituído por estes substituintes.

[00045] Adicionalmente, os termos como um grupo haloalquila, um grupo haloalquila inferior, um grupo haloalcóxi, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo halofenila ou um grupo halo-heterociclila significam um grupo alquila, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi, um grupo

alcóxi inferior, um grupo fenila ou um grupo heterociclila (deste ponto em diante no presente documento, chamados um grupo alquila, etc.) substituído por um ou mais átomos de halogênio, respectivamente. Os preferíveis são grupos alquila, etc. substituídos por 1 a 7 átomos de halogênio e os mais preferíveis são grupos alquila, etc. substituídos por 1 a 5 átomos de halogênio. Similarmente, os termos como um grupo hidroxialquila, um grupo hidroxialquila inferior, um grupo hidroxialcóxi, um grupo hidroxialcóxi inferior e um grupo hidroxifenila significam um grupo alquila, etc., substituído por um ou mais grupos hidróxi. Os preferíveis são grupos alquila, etc. substituídos por 1 a 4 grupos hidróxi e os mais preferíveis são grupos alquila etc. substituídos por 1 a 2 grupos hidróxi. Adicionalmente, os termos como um grupo alcoxialquila, um grupo alcoxialquila inferior, um grupo alcoxialquila inferior, um grupo alcoxialquila inferior, um grupo alcoxialcóxi, um grupo alcoxialcóxi inferior, um grupo alcoxi alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo alcoxifenila e um grupo alcóxifenila inferior significam um grupo alquila, etc. substituído por um ou mais grupos alcóxi. Os preferíveis são grupos alquila, etc. substituídos por 1 a 4 grupos alcóxi e os mais preferíveis são grupos alquila, etc. substituídos por 1 a 2 grupos alcóxi.

[00046] Os termos "**arilaquila**" e "**arilalcóxi**" conforme usados sozinhos ou como parte de outro grupo, referem-se a grupos alcóxi e alquila, conforme descritos acima, com um substituinte de arila.

[00047] O termo "**inferior**" usado nas definições para as fórmulas no presente relatório descritivo significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono, salvo se definido de outra maneira. Mais preferencialmente, significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada que tem de 1 a 4 átomos de carbono.

[00048] O termo "**profármaco**" significa um éster ou carbonato, que é formado pela reação de um ou mais grupos hidróxi do composto da

fórmula I com um agente acilante substituído por uma alquila, um alcóxi ou uma arila por um método convencional para produzir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Adicionalmente, o profármaco inclui também um éster ou amida, que é similarmente formada pela reação de um ou mais grupos hidróxi do composto da fórmula I com um α -aminoácido ou um β -aminoácido, etc. com o uso de um agente de condensação por um método convencional.

[00049] O **sal farmaceuticamente aceitável** do composto da fórmula I inclui, por exemplo, um sal com um metal alcalino como lítio, sódio, potássio, etc.; um sal com um metal alcalinoterroso como cálcio, magnésio, etc.; um sal com zinco ou alumínio; um sal com uma base orgânica como amônio, colina, dietanolamina, lisina, etilenodiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidróxi metil)aminometano, N-metil glicosamina, trietanolamina e deidroabietilamina; um sal com um ácido inorgânico como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiodico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; ou um sal com um ácido orgânico como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, etc.; ou um sal com um aminoácido ácido como ácido aspártico, ácido glutâmico, etc.

[00050] O composto da presente invenção também inclui uma mistura de estereoisômeros ou cada isômero puro ou substancialmente puro. Por exemplo, o presente composto pode opcionalmente ter um ou mais centros assimétricos em um átomo de carbono que contém qualquer um dos substituintes. Portanto, o composto da fórmula I pode existir sob a forma de enantiômero, diastereômero ou uma mistura desses materiais. Quando o presente composto (I) contém uma ligação dupla, o presente composto pode

existir sob a forma de isomerismo geométrico (composto cis, composto trans) e quando o presente composto (I) contém uma ligação insaturada como carbonila, então, o presente composto pode existir sob a forma de um tautômero e o presente composto também inclui estes isômeros ou uma mistura desses materiais. O composto de partida sob a forma de uma mistura racêmica, enantiômero ou diastereômero pode ser usado nos processos para preparar o presente composto. Quando o presente composto é obtido sob a forma de um diastereômero ou enantiômero, eles podem ser separados por um método convencional como cromatografia ou cristalização fracionada.

[00051] Além disso, o presente composto (I) inclui um sal intramolecular, hidrato, solvato ou polimorfismo do mesmo.

[00052] Os exemplos do anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído da presente invenção incluem um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo oxo, um grupo hidroxila, um grupo mercapto, um grupo carboxila, um grupo sulfo, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila um grupo cicloalquinila, um grupo arila, um grupo heterociclila, um grupo alcóxi, um grupo alquenilóxi, um grupo alquinilóxi, um grupo cicloalquilóxi, um grupo cicloalquenilóxi, um grupo cicloalquinilóxi, um grupo arilóxi, um grupo heterocicililóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquenilcarbonila, um grupo alquinilcarbonila, um grupo cicloalquilcarbonila, um grupo cicloalquenilcarbonila, um grupo cicloalquinilcarbonila, um grupo arilcarbonila, um grupo heterocicililcarbonila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alqueniloxicarbonila, um grupo alquiniloxicarbonila, um grupo

cicloalquiloxi-carbonila, um grupo cicloalqueniloxicarbonila, um grupo cicloalquiniloxicarbonila, um grupo ariloxicarbonila, um grupo heterocicililoxicarbonila, um grupo alcanoióxi, um grupo alquenilcarbonilóxi, um grupo alquinilcarbonilóxi, um grupo cicloalquilcarbonilóxi, a grupo cicloalquenilcarbonilóxi, um grupo cicloalquinilcarbonilóxi, um grupo arilcarbonilóxi, um grupo heterocicililcarbonilóxi, um grupo alquiltio, um grupo alqueniltio, um grupo alquiniltio, um grupo cicloalquiltio, um grupo cicloalqueniltio, um grupo cicloalquiniltio, um grupo ariltio, um grupo heterociciltio, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo mono- ou dialcanoilamino, um grupo mono- ou dialcoxycarbonilamino, um grupo mono- ou diarilocarbonilamino, um grupo alquilsulfinilamino, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfinilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo mono- ou diarilcarbamoíla, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquenilsulfinila, um grupo alquinilsulfinila, um grupo cicloalquilsulfinila, um grupo cicloalquenilsulfinila, um grupo cicloalquinilsulfinila, um grupo arilsulfinila, um grupo heterocicilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquenilsulfonila, um grupo alquinilsulfonila, um grupo cicloalquilsulfonila, um grupo cicloalquenilsulfonila, um grupo cicloalquinilsulfonila, um grupo arilsulfonila e um grupo heterocicilsulfonila sendo que cada substituinte pode, opcionalmente, ser ainda substituído por estes substituintes.

[00053] Os exemplos do anel heterobicíclico fundido insaturado opcionalmente substituído da presente invenção incluem um anel heterobicíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo oxo, um grupo hidróxi, um grupo mercapto, um grupo carboxila, um

grupo sulfo, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilideno- metila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalquinila, um grupo arila, um grupo heterociclila, um grupo alcóxi, um grupo alquenilóxi, um grupo alquinilóxi, um grupo cicloalquilóxi, um grupo cicloalquenilóxi, um grupo cicloalquinilóxi, um grupo arilóxi, um grupo heterocicililóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquenilcarbonila, um grupo alquinilcarbonila, um grupo cicloalquilcarbonila, um grupo cicloalquenilcarbonila, um grupo cicloalquinil-carbonila, um grupo arilcarbonila, um grupo heterocicililcarbonila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alqueniloxicarbonila, um grupo alquinilóxi-carbonila, um grupo cicloalquilóxi-carbonila, um grupo cicloalquenilóxi-carbonila, um grupo cicloalquiniloxicarbonila, um grupo ariloxicarbonila, um grupo heterocicililoxicarbonila, um grupo alcanoilóxi, um grupo alquenilcarbonilóxi, um grupo alquinilcarbonilóxi, um grupo cicloalquilcarbonilóxi, um grupo cicloalquenilcarbonilóxi, um grupo cicloalquinilcarbonilóxi, um grupo arilcarbonilóxi, um grupo heterocicililcarbonilóxi, um grupo alquiltio, um grupo alqueniltio, um grupo alquiniltio, um grupo cicloalquiltio, um grupo cicloalqueniltio, um grupo cicloalquiniltio, um grupo ariltio, um grupo heterocicililtio, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo mono- ou dialcanoilamino, um grupo mono- ou dialcoxicarbonilamino, um grupo mono- ou diarilocarbonilamino, um grupo alquilsulfinilamino, um grupo alquila-sulfinilamino, um grupo arilsulfinilamino, um grupo arilsulfinilamino, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo mono- ou diarilcarbamoíla, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquenilsulfinila, um grupo alquinilsulfinila, um grupo cicloalquilsulfinila, um grupo cicloalquenilsulfinila, um grupo cicloalquinilsulfinila, um grupo arilsulfinila, um grupo heterocicililsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquenilsulfonila, um grupo

alquinilsulfonila, um grupo cicloalquilsulfonila, um grupo cicloalquenilsulfonila, um grupo cicloalquinilsulfonila, um grupo arilsulfonila e um grupo heterociclilsulfonila, sendo que cada substituinte pode, opcionalmente, ser ainda substituído por estes substituintes.

[00054] Os exemplos do anel de benzeno opcionalmente substituído da presente invenção incluem um anel de benzeno que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo mercapto, um grupo carboxila, um grupo sulfo, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalquinila, um grupo arila, um grupo heterociclila, um grupo alcóxi, um grupo alquenilóxi, um grupo alquinilóxi, um grupo cicloalquilóxi, um grupo cicloalquenilóxi, um grupo cicloalquinilóxi, um grupo arilóxi, um grupo heterociclilóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquenilcarbonila, um grupo alquinilcarbonila, um grupo cicloalquilcarbonila, um grupo cicloalquenilcarbonila, um grupo cicloalquinilcarbonila, um grupo arilcarbonila, um grupo heterociclilcarbonila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo alqueniloxicarbonila, um grupo alquiniloxicarbonila, um grupo cicloalquilóxi-carbonila, um grupo cicloalqueniloxicarbonila, um grupo cicloalquiniloxicarbonila, um grupo ariloxicarbonila, um grupo heterocicliloxicarbonila, um grupo alcanoilóxi, um grupo alquenilcarbonilóxi, um grupo alquinilcarbonilóxi, um grupo cicloalquilcarbonilóxi, um grupo cicloalquenilcarbonilóxi, um grupo cicloalquinilcarbonilóxi, um grupo arilcarbonilóxi, um grupo heterociclilcarbonilóxi, um grupo alquiltio, um grupo alqueniltio, um grupo alquiniltio, um grupo cicloalquiltio, um grupo cicloalqueniltio, um grupo cicloalquiniltio, um grupo ariltio, um grupo heterocicliltio, um

grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo mono- ou dialcanoilamino, um grupo mono- ou dialcoxycarbonilamino, um grupo mono- ou diarilocarbonilamino, um grupo alquilsulfinilamino, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfinilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo mono- ou diarilcarbamoíla, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquenilsulfinila, um grupo alquinilsulfinila, um grupo cicloalquilsulfinila, um grupo cicloalquenilsulfinila, um grupo cicloalquinilsulfinila, um grupo arilsulfinila, um grupo heterociclilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquenilsulfonila, um grupo alquinilsulfonila, um grupo cicloalquilsulfonila, um grupo cicloalquenilsulfonila, um grupo cicloalquinilsulfonila, um grupo arilsulfonila, um grupo heterociclilsulfonila, um grupo alquilenos, um grupo alquilenóxi, um grupo alquilenodióxi e um grupo alquenileno sendo que cada substituinte pode, opcionalmente, ser ainda substituído por estes substituintes.

[00055] Além disso, os exemplos do anel de benzeno opcionalmente substituído incluem um anel de benzeno substituído por um grupo alquilenos para formar um carbociclo anelado junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, e também inclui um anel de benzeno substituído por um grupo alquenileno para formar um carbociclo anelado como um anel de benzeno fundido junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados.

[00056] Exemplos preferenciais do anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído incluem um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo haloalcóxi, um grupo hidroxialquila, um grupo alcoxialquila, um grupo alcóxi alcóxi, um grupo alquenila, um

grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalquilóxi, um grupo arila, um grupo arilóxi, um grupo arilalcóxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcoxycarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcoxycarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo arilsulfonila, um grupo heterociclila e um grupo oxo.

[00057] Exemplos preferenciais do anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído incluem um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo haloalcóxi, um grupo hidroxialquila, um grupo alcoxialquila, um grupo alcoxialcóxi, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquelina, um grupo cicloalquilóxi, um grupo arila, um grupo arilóxi, um grupo arilalcóxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcoxycarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcoxycarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilacarbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo arilsulfonila, um grupo heterociclila e um grupo oxo.

[00058] Exemplos preferenciais do anel de benzeno opcionalmente substituído incluem um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste

em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo haloalcóxi, um grupo hidroxialquila, um grupo alcoxialquila, um grupo alcoxialcóxi, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalquilóxi, um grupo arila, um grupo arilóxi, um grupo arilalcóxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcoxicarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, um grupo arilsulfonila, um grupo heterociclila e um grupo alquilenos, um grupo alquilenóxi, um grupo alquilenodióxi, e um grupo alquenileno.

[00059] Em outra modalidade preferível da presente invenção, o anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcoxicarbonilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterociclila e um grupo oxo;

o anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído é um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcóxicarbonilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquil sulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterocíclica e um grupo oxo; e

o anel de benzeno opcionalmente substituído é um anel de benzeno que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcóxicarbonilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterocíclica, um grupo alquilenos e um grupo alquenilenos;

sendo que cada um dos substituintes supracitados no anel

heterocíclico monocíclico insaturado, no anel heterobícíclico fundido insaturado e no anel de benzeno pode ser substituído ainda por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo fenila, um grupo alquilenóxi, um grupo alquilenodióxi, um grupo oxo, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilacarbamoíla.

[00060] Em uma modalidade preferível, o anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcóxicarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo fenila, um grupo heterociclila e um grupo oxo;

o anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído é um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcóxicarbonilamino, um grupo carbóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo fenila, um grupo heterociclila e um grupo oxo; e

o anel de benzeno opcionalmente substituído é um anel de

benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo alcóxicarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo fenila, um grupo heterociclila, um grupo alquilenos e um grupo alquenileno;

sendo que cada um dos substituintes supracitados no anel heterocíclico monocíclico insaturado, no anel heterobícíclico fundido insaturado e no anel de benzeno podem ser substituídos ainda por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo carboxila, um grupo hidróxi, um grupo fenila, um grupo alquilenodióxi, um grupo alquilenóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla,.

[00061] Em outra modalidade preferível :

(1) O anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo

fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterociclila e um grupo oxo, e

o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado, um anel heterobícíclico fundido insaturado ou um anel de benzeno, cada um destes pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterociclila, um grupo alquilenos e um grupo alquenileno;

(2) O anel A é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcanoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanoilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterociclila, um

grupo alquilenos e um grupo alquilenileno, e

o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobícíclico fundido insaturado, cada um destes pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquênico, um grupo alquênico, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcenoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterocíclico, um grupo alquilenos e um grupo oxo; ou

(3) anel A é um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquênico, um grupo alquênico, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcenoíla, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfonila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterocíclico e um grupo oxo, e

o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado, um

anel heterobícíclico fundido insaturado ou um anel de benzeno, cada um destes pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo alcóxi, um grupo alcanóila, um grupo alquiltio, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfinila, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo sulfamoíla, um grupo mono- ou dialquilsulfamoíla, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenila, um grupo fenóxi, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonila, um grupo heterocíclica, um grupo alquilenos e um grupo oxo;

sendo que cada um dos substituintes supracitados no anel A e no anel B pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alcanóila, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo carboxila, um grupo hidróxi, um grupo fenila, um grupo alquilenodióxi, um grupo alquilenóxi, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla,.

[00062] Em uma modalidade mais preferível da presente invenção, o anel A e o anel B são

(1) anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo oxo, e o anel B é (a) um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um átomo de halogênio; um

grupo ciano; um grupo alquila inferior; um grupo haloalquila inferior; um grupo alcóxi inferior; um grupo haloalcóxi inferior; um grupo mono- ou dialquilamino inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; (b) um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; e um grupo heterociclila que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; ou (c) um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; e um grupo heterociclila que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo

de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior;

(2) O anel A é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo fenila ou um grupo alquenileno inferior, e o anel B é (a) um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um átomo de halogênio; um grupo ciano; um grupo alquila inferior; um grupo haloalquila inferior; um grupo fenilalquila inferior; um grupo alcóxi inferior; um grupo haloalcóxi inferior; um grupo mono- ou dialquilamino inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior ou um grupo carbamoíla; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior ou um grupo carbamoíla; (b) um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo fenilalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; e um grupo heterociclila que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi

inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; ou

(3) O anel A é um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode opcionalmente ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo oxo, e o anel B é (a) um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; e um grupo heterociclila que pode opcionalmente ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; (b) um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um átomo de halogênio; um grupo ciano; um grupo alquila inferior; um grupo haloalquila inferior; um grupo alcóxi inferior; um grupo haloalcóxi inferior; um grupo mono- ou dialquilamino inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; ou (c) um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi

inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior; e um grupo heterociclila que pode opcionalmente ser substituído por um grupo selecionado de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo mono- ou dialquilamino inferior.

[00063] Em uma outra modalidade mais preferível, Y é $-CH_2-$ e está ligado na posição 3 do anel A em relação ao X na posição 1, o anel A é um anel de benzeno que é substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior, um grupo fenila e um grupo alquenileno inferior, e o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobícíclico fundido insaturado, cada um destes pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo fenilalquila inferior, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo fenila, um grupo halofenila, um grupo cianofenila, um grupo alquilfenila inferior, um grupo haloalquilfenila inferior, um grupo alcoxifenila inferior, um grupo haloalcóxi fenila inferior, um grupo alquilenodióxi fenila inferior, um grupo alquilenóxi fenila inferior, um grupo mono- ou dialquilaminofenila, um grupo carbamoil fenila, um grupo mono- ou dialquil carbamoil fenila inferior, um grupo heterociclila, um grupo halo-heterociclila, um grupo ciano-heterociclila, um grupo alquil-heterociclila inferior, um grupo alcóxi-heterociclila inferior, um grupo mono- ou dialquilamino-heterociclila inferior, um grupo carbamoil-heterociclila e um grupo mono- ou dialquil carbamoila inferior.

[00064] Em uma outra modalidade mais preferível, Y é $-\text{CH}_2-$ e está ligado na posição 3 do anel A, em relação ao X na posição 1, o anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila inferior, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior e um grupo oxo e anel B é um anel de benzeno que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo fenila, um grupo halofenila, um grupo cianofenila, um grupo alquilfenila inferior, um grupo haloalquilfenila inferior, um grupo alcoxifenila inferior, um grupo heterociclila, um grupo halo-heterociclila, um grupo ciano-heterociclila, um grupo alquil-heterociclila inferior e um grupo alcóxi-heterociclila inferior.

[00065] Adicionalmente, em uma outra modalidade preferível, Y é $-\text{CH}_2-$ e está ligado na posição 3 do anel A, em relação ao X na posição 1, o anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila inferior, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior e um grupo oxo e o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobíclico fundido insaturado cada um destes pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo fenila, um grupo halofenila, um grupo cianofenila, um grupo alquilfenila inferior, um grupo haloalquilfenila inferior, um grupo alcoxifenila inferior, um grupo haloalcoxifenila inferior, um grupo heterociclila, um grupo halo-heterociclila, um grupo ciano-heterociclila, um grupo alquil-heterociclila inferior e um grupo alcóxi-heterociclila inferior.

[00066] Em uma modalidade mais preferível da presente invenção, X é um átomo de carbono e Y é -CH₂-.

[00067] Adicionalmente, em outra modalidade preferível, o anel A e o anel B são:

(1) o anel A é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalcóxi, um grupo fenila e um grupo alquenileno inferior e

o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobícíclico fundido insaturado cada um destes pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalcóxi; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior ou um grupo carbamoíla; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior ou um grupo carbamoíla; e um grupo oxo,

(2) O anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode opcionalmente ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo

de halogênio, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um grupo alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalcóxi e um grupo oxo e

o anel B é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalcóxi; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; um grupo alquilenos inferior,

(3) o anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalcóxi e um grupo oxo,

o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobícíclico fundido insaturado, cada um destes pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo

de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalcóxi; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; e um grupo oxo;

(4) o anel A é um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um grupo alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalcóxi e um grupo oxo,

o anel B é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalcóxi; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior,

um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; e um grupo alquilenos inferior, ou

(5) O anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um grupo alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalcóxi e um grupo oxo,

o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobíclico fundido insaturado, cada um destes pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alcóxi inferior; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalcóxi; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; e um grupo oxo.

[00068] Em outra modalidade preferível da presente invenção, Y está ligado na posição 3 do anel A, em relação ao X na posição 1, o anel A é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila e o anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado

ou um anel heterobícíclico fundido insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por 1 a 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior ou um grupo alcóxi inferior; um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior ou um grupo alcóxi inferior; e um grupo oxo.

[00069] Em outra modalidade mais preferível da presente invenção, Y está ligado na posição 3 do anel A, em relação ao X na posição 1, o anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado que pode, opcionalmente, ser substituído por um substituinte selecionado de um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior e um grupo oxo e o anel B é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou um grupo fenila; um grupo alcóxi inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior ou um grupo alcóxi inferior; um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior ou um grupo alcóxi inferior; e um grupo alquilenos inferior.

[00070] Exemplos preferenciais do anel heterocíclico monocíclico insaturado incluem um anel heterocíclico insaturado com 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um

átomo de enxofre. Mais especificamente, são preferências furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, di-hidroisoxazol, di-hidropiridina e tiazol. O anel heterobícíclico fundido insaturado preferível inclui um anel heterocíclico fundido insaturado com 9 ou 10 membros que contém de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre. Mais especificamente, são preferências indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno e di-hidroisoquinolina.

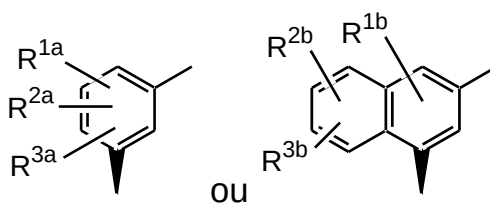
[00071] Em uma modalidade mais preferível da presente invenção, o anel A é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior e um grupo fenila e o anel B é um anel heterocíclico selecionado do grupo que consiste em tiofeno, furano, benzofurano, benzotiofeno e benzotiazol, sendo que o anel heterocíclico pode, opcionalmente, ser substituído por um substituinte selecionado dos seguintes grupos: um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo fenilalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo fenila, um grupo halofenila, um grupo alquilfenila inferior, um grupo alcoxifenila inferior, um grupo tienila, um grupo de halotienila, um grupo piridila, um grupo halopiridila e um grupo tiazolila.

[00072] Ainda em outra modalidade preferível, Y é $-CH_2-$, o anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado ou um anel heterobícíclico fundido insaturado selecionado do grupo que consiste em tiofeno, di-hidroisoquinolina, di-hidroisoxazol, triazol, pirazol, di-hidropiridina, di-hidroindol, indol, indazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina e a isoindolina, sendo que o anel heterocíclico pode,

opcionalmente, ser substituído por um substituinte selecionado dos seguintes grupos: um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior e um grupo oxo e o anel B é um anel de benzeno que pode, opcionalmente, ser substituído por um substituinte selecionado dos seguintes grupos: um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior e um grupo haloalcóxi inferior.

[00073] Em uma modalidade adicional preferível da presente invenção, o anel A é um anel de benzeno que é substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alquila inferior e o anel B é um grupo tienila que é substituído por um grupo fenila ou um grupo heterociclila no qual o dito grupo fenila e o grupo heterociclila é substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior e um grupo haloalcóxi inferior.

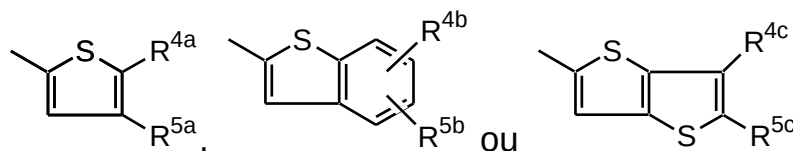
[00074] Adicionalmente, ainda em outro aspecto da presente invenção, os exemplos preferenciais do composto da fórmula I incluem um composto em que o anel A é



em que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b} e R^{3b} são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo haloalcóxi, um grupo hidroxialquila, um grupo alcóxi alquila, um grupo alcóxi alquila, um grupo alcóxi alquila, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalquilóxi, um grupo fenila, um grupo fenilalcóxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alcanóilamino, um grupo carboxila, um grupo

alcoxicarbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo fenilsulfonilamino, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquilsulfonila ou um grupo fenilsulfonila e

o anel B é



em que R^{4a} e R^{5a} são independentemente um átomo de hidrogênio; um átomo de halogênio; um grupo hidróxi; um grupo alcóxi; um grupo alquila; um grupo haloalquila; um grupo haloalcóxi; um grupo hidroxialquila; um grupo alcoxialquila; um grupo fenilalquila; um grupo alcoxialcóxi; um grupo hidroxialcóxi; um grupo alquenila; um grupo alquinila; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalquilidenometila; um grupo cicloalquenila; um grupo cicloalquilóxi; um grupo fenilóxi; um grupo fenilalcóxi; um grupo ciano; um grupo nitro; um grupo amino; um grupo mono- ou dialquilamino; um grupo alcanoilamino; um grupo carboxila; um grupo alcoxicarbonila; um grupo carbamoíla; um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla; um grupo alcanoíla; um grupo alquilsulfonilamino; um grupo fenilsulfonilamino; um grupo alquilsulfinila; um grupo alquilsulfonila; um grupo fenilsulfonila; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo alquilenodióxi, um grupo alquilenóxi, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilcarbamoila; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilcarbamoila ou R^{4a} e R^{5a} são unidos entre si nos terminais dos mesmos para formar um grupo alquilenos; e

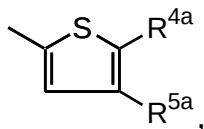
R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} e R^{5c} são independentemente um átomo de hidrogênio; um átomo de halogênio; um grupo hidróxi; um grupo alcóxi; um grupo alquila; um grupo haloalquila; um grupo haloalcóxi; um grupo hidroxialquila; um grupo alcoxialquila; um grupo fenilalquila; um grupo alcoxialcóxi; um grupo hidroxialcóxi; um grupo alquenila; um grupo alquinila; um grupo cicloalquila; um grupo cicloalquilidenometila; um grupo cicloalquenila; um grupo cicloalquilóxi; um grupo fenilóxi; um grupo fenilalcóxi; um grupo ciano; um grupo nitro; um grupo amino; um grupo mono- ou dialquilamino; um grupo alcanoilamino; um grupo carboxila; um grupo alcoxicarbonila; um grupo carbamoíla; um grupo mono- ou dialquilacarbamoíla; um grupo alcanoíla; um grupo alquilsulfonilamino; um grupo fenilsulfonilamino; um grupo alquilsulfinila; um grupo alquilsulfonila; um grupo fenilsulfonila; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi, um grupo haloalcóxi, um grupo metilenodióxi, um grupo etilenóxi ou um grupo mono- ou dialquilamino; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo alcóxi ou um grupo haloalcóxi.

[00075] Mais preferível é um composto em que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} e R^{3b} são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo fenila;

R^{4a} e R^{5a} são independentemente um átomo de hidrogênio; um átomo de halogênio; um grupo alquila inferior; um grupo haloalquila inferior; um grupo fenil-alquila inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo metilenodióxi, um grupo

etilenóxi, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilacarbamoila inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilacarbamoila inferior ou R^{4a} e R^{5a} são unidos entre si nos terminais dos mesmos para formar um grupo alquilenos inferior; e R^{4b} , R^{5b} , R^{4c} e R^{5c} são independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior.

[00076] Adicionalmente preferível é um composto no qual o anel B é

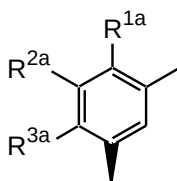


em que R^{4a} é um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo metilenodióxi, um grupo etilenóxi, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilacarbamoila inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilacarbamoila inferior e

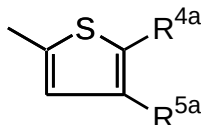
R^{5a} é um átomo de hidrogênio ou

R^{4a} e R^{5a} são unidos entre si nos terminais dos mesmos para formar um grupo alquilenos inferior.

[00077] Adicionalmente mais preferível é um composto no qual o anel A é



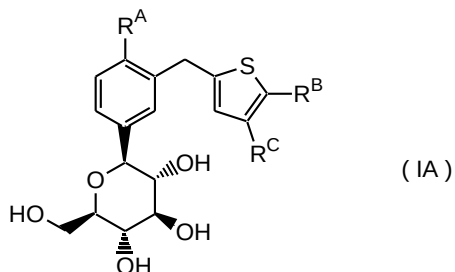
em que R^{1a} é um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior ou um grupo alcóxi inferior e R^{2a} e R^{3a} são átomos de hidrogênio; e o anel B é



em que R^{4a} é um grupo fenila opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo carbamoíla ou um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior e R^{5a} é um átomo de hidrogênio e Y é $-CH_2$.

[00078] Em uma modalidade mais preferível, R^{4a} é um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior ou um grupo alcóxi inferior.

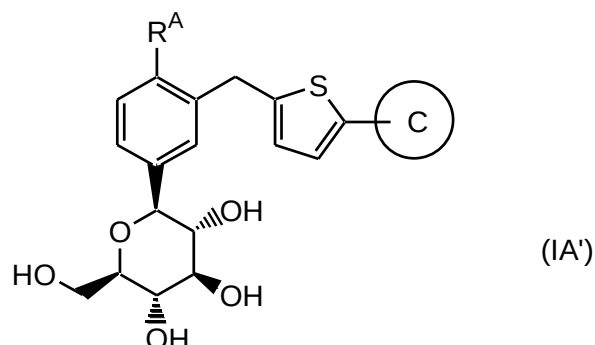
[00079] Em outra modalidade preferível da presente invenção, um composto preferível pode ser representado pela seguinte fórmula IA:



em que R^A é um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior ou um grupo alcóxi inferior; R^B é um grupo fenila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo metilenodióxi, um grupo etilenóxi, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior; ou um grupo heterociclila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior; e R^C é o átomo de hidrogênio; ou R^B e R^C juntos são um anel de benzeno fundido que pode ser substituído por um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior.

[00080] Em uma modalidade preferível, R^A é um átomo de halogênio ou um grupo alquila inferior, R^C é um átomo de hidrogênio e R^B é um grupo fenila substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo metilenodióxi, um grupo etilenóxi, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior; ou um grupo heterociclila substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior. A

estrutura química de tais compostos é representada pela seguinte fórmula (IA'):



em que R^A é um átomo de halogênio ou um grupo alquila inferior, o anel C é um grupo fenila substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo metilenodióxi, um grupo etilenóxi, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla inferior; ou um grupo heterociclila substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo carbamoíla e um grupo mono- ou dialquilcarbamoíla, inferior.

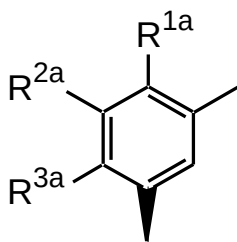
[00081] Em uma modalidade mais preferível, o anel C é um grupo fenila substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo haloalcóxi inferior e um grupo mono- ou dialquilamino inferior; ou um grupo heterociclila substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior e um grupo haloalcóxi inferior.

[00082] Dentre estes, é preferível um composto no qual o anel C é um grupo fenila substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior ou um grupo haloalcóxi inferior; ou um grupo heterociclila substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior ou um grupo alcóxi inferior.

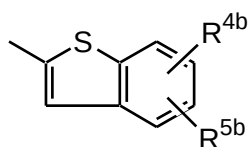
[00083] Um grupo heterociclila preferível inclui um grupo heterociclila com 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre ou um grupo heterociclila com 9 ou 10 membro que contém de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre. Especificamente, um grupo tienila, um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo pirazinila, grupo pirazolila, um grupo tiazolila, um grupo quinolila, um grupo tetrazolila e um grupo oxazolila são preferenciais.

[00084] Em uma modalidade adicionalmente preferível, o Anel C é um grupo fenila substituído com um átomo de halogênio ou um grupo ciano, ou um grupo piridila substituído com um átomo de halogênio.

[00085] Em uma outra modalidade preferível da presente invenção, é preferencial um composto em que Anel A é

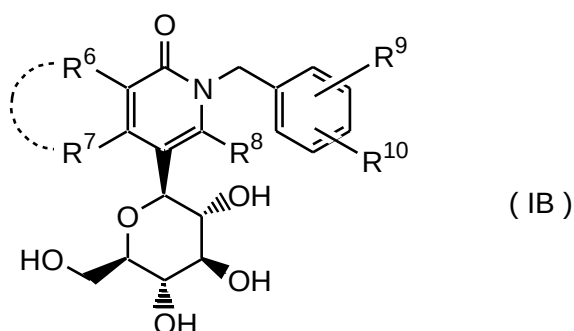


em que R^{1a} é um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, ou um grupo alcóxi inferior, e R^{2a} e R^{3a} são átomos de hidrogênio; e o Anel B é

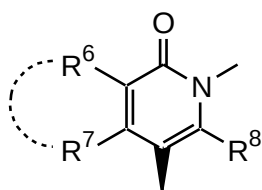


em que R^{4b} e R^{5b} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alcóxi inferior, ou um grupo haloalcóxi inferior.

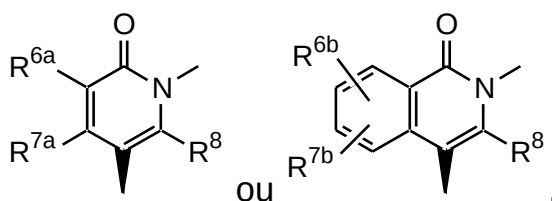
[00086] Em outro aspecto da presente invenção, exemplos preferíveis do composto I incluem um composto representado pela fórmula IB a seguir:



em que R^8 , R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo haloalcóxi, um grupo hidróxi alquila, um grupo alcóxi alquila, um grupo alcóxi alcóxi, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalcóxi, um grupo ariloxi, um grupo arilalcóxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono- ou dialquilamino, um grupo alquilcarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcóxi carbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquil carbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamino, um grupo arilsulfonilamino, um grupo alquilsulfonila, um grupo alquilsulfonila, ou um grupo representado por:



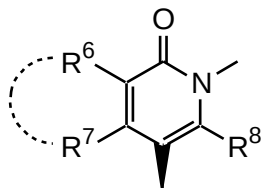
é



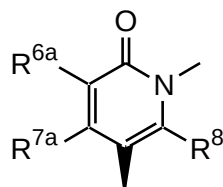
em que R^{6a} e R^{7a} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um grupo haloalquila, um grupo haloalcóxi, um grupo hidróxi alquila, um grupo alcóxi alquila, um grupo alcóxi alcóxi, um grupo alquenila, um grupo alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilidenometila, um grupo cicloalquenila, um grupo cicloalcóxi, um grupo ariloxi, um grupo arilalcóxi, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono- ou di alquilamino, um grupo alquilcarbonilamino, um grupo carboxila, um grupo alcóxi carbonila, um grupo carbamoíla, um grupo mono- ou dialquil carbamoíla, um grupo alcanoíla, um grupo alquilsulfonilamina, um grupo arilsulfonilamina, um grupo alquilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, ou um grupo arilsulfonila e R^{6b} e R^{7b} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo haloalquila, ou um grupo alcóxi.

[00087] Entre os compostos representados pela fórmula IB, mais preferencial é um composto em que R^8 , R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo cicloalquila, um grupo hidróxi alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alquila inferior-alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalcóxi, um grupo haloalcóxi inferior, ou um grupo alcóxi inferior-alcóxi inferior, e

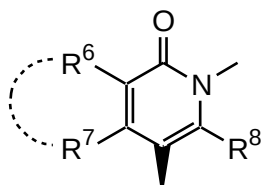
um grupo representado por:



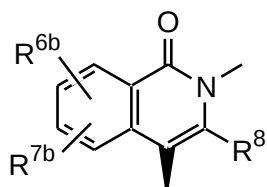
é



em que R^{6a} , R^{7a} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo cicloalquila, um grupo hidróxi alquila inferior, um grupo haloalquila inferior, um grupo alquila inferior-alcóxi inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo cicloalcóxi, um grupo haloalcóxi inferior, ou um grupo alcóxi inferior-alcóxi inferior, ou um grupo representado por:

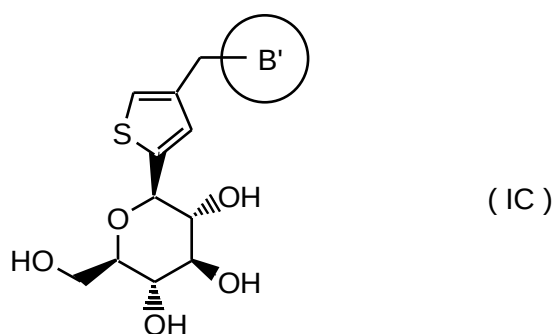


é



em que R^{6b} e R^{7b} são, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo halo alquila inferior, ou um grupo alcóxi inferior.

[00088] Em outro aspecto da presente invenção, exemplos preferíveis do composto I incluem um composto representado pela fórmula IC a seguir:



em que Anel B' é um anel de benzeno opcionalmente substituído, um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, ou um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído.

[00089] Exemplos preferíveis de Anel B' incluem um anel de benzeno e um anel heterocíclico, ambos os quais podem ter substituinte(s) selecionado(s) do grupo consistindo em um átomo de halogênio; um grupo ciano; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; um grupo alcenoíla inferior; um grupo mono- ou dialquilamino inferior; um grupo alcóxi carbonila inferior; um grupo carbamoíla; um grupo mono- ou dialquil carbamoíla inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por substituinte(s) selecionado(s) a partir de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcenoíla inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo alcóxi carbonila inferior, um grupo carbamoíla, ou um grupo mono- ou di alquil carbamoíla inferior; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um substituinte(s) selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcenoíla inferior, um grupo mono- ou dialquilamino inferior, um grupo alcóxi carbonila

inferior, um grupo carbamoíla, ou um grupo mono- ou dialquil carbamoíla inferior; um grupo alquilenos; e um grupo oxo.

[00090] Exemplos mais preferíveis de Anel B' incluem um anel de benzeno que pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo consistindo em um átomo de halogênio; um grupo ciano; um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; um grupo mono- ou di alquilamino inferior; um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; um grupo heterociclila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio, um grupo alcóxi inferior opcionalmente substituído por um átomo de halogênio.

[00091] Um composto preferencial da presente invenção pode ser selecionado a partir do grupo a seguir:

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenil-2-tienil-metil)benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-

tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-flúor-2-piridil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-2-piridil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluormetil-fenil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridila)-2-tienilmetil]benzeno;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-flúor-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benzeno;

o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e o profármaco do mesmo.

[00092] Os compostos particularmente preferenciais da presente invenção incluem:

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-flúor-fenil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

1-(β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-flúor-2-piridil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

1-(β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-2-piridil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo;

1-(β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo; e

1-(β -D-glicopiranosil)-4-flúor-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benzeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um profármaco do mesmo.

[00093] As abreviações usadas no relatório descritivo, particularmente os esquemas e nos exemplos, são as seguintes:

BF ₃ OEt ₂	=	Dietil Eterato de Trifluoreto de Boro
DCE	=	Dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DMAP	=	4-(N,N-Dimetilamino)piridina
DMF	=	N,N-Dimetil formamida
Et ₃ SiH	=	Trietil Silano
IPA	=	Álcool Isopropílico
MeOH	=	Metanol
MTBE	=	Éter metil-t-Butílico
NMM	=	N-metil-morfolina
TEA	=	Trietilamina
THF	=	Tetra-hidrofurano

[00094] Em geral, para uso comercial, prefere-se que um produto

exiba boas qualidades de manuseio. Adicionalmente, para uso comercial, prefere-se que o produto seja produzido sob uma forma substancialmente pura e cristalina para permitir que as formulações atendam as especificações e exigências farmacêuticas rigorosas. Adicionalmente, para uma preparação em escala comercial, prefere-se que o produto esteja sob uma forma que seja prontamente filtrável e facilmente seca. Finalmente, prefere-se que o produto fique estável por períodos de tempo prolongados sem a necessidade de condições de armazenamento especializadas.

[00095] Para uso na presente invenção, exceto onde especificado em contrário, o termo "**forma isolada**" deverá significar que o composto está presente sob uma forma que é separada de qualquer mistura sólida com outro(s) composto(s), sistema solvente ou meio biológico. Em uma modalidade, o composto da fórmula (I), o composto da fórmula (I-S), o composto da fórmula (I-K), a forma cristalina do composto da fórmula (I-S) e/ou a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) está presente e/ou é preparado sob uma forma isolada.

[00096] Para uso na presente invenção, exceto onde especificado em contrário, o termo "**substancialmente puro**" deverá significar que o por cento em mol de impurezas no composto isolado é menor que cerca de 5 por cento em mol, de preferência menos que cerca de 2 por cento em mol, com mais preferência, menos que cerca de 0,5 por cento em mol, e, com a máxima preferência, menos que cerca de 0,1 por cento em mol. Em uma modalidade, o composto da fórmula (I), o composto da fórmula (I-S), o composto da fórmula (I-K), a forma cristalina do composto da fórmula (I-S) e/ou a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) está presente e/ou é preparado de uma forma substancialmente pura.

[00097] Para uso na presente invenção, exceto onde especificado em contrário, o termo "**substancialmente isento de uma(s) forma(s)**

de sal correspondente(s)", quando usado para descrever o composto da fórmula (I), deverá significar que o por cento em mol da(s) forma(s) de sal correspondente na base isolada da fórmula (I) é menor que cerca de 5 por cento em mol, de preferência menor que cerca de 2 por cento em mol, com mais preferência, menor que cerca de 0,5 por cento em mol, e, com a máxima preferência, menor que cerca de 0,1 por cento em mol. Em uma modalidade, o composto da fórmula (I), o composto da fórmula (I-S), o composto da fórmula (I-K), a forma cristalina do composto da fórmula (I-S) e/ou a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) está presente e/ou é preparada sob uma forma que é substancialmente isenta de formas de sal correspondente.

[00098] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I), em que o composto da fórmula (I) é substancialmente puro. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I-S), em que o composto da fórmula (I-S) é substancialmente puro. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I-K), em que o composto da fórmula (I-K) é substancialmente puro.

[00099] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um preparação para a preparação de um composto da fórmula (I), em que o composto da fórmula (I) é substancialmente isento de formas de sal correspondentes. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I-S), em que o composto da fórmula (I-S) é substancialmente isento das formas de sal correspondentes. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I-K), em que o composto da fórmula (I-K) é substancialmente isento de formas de sal correspondentes.

[000100] O termo "**indivíduo**", para uso na presente invenção, refere-se a um animal, de preferência um mamífero, com a máxima preferência um ser humano, que tenha sido o objeto de tratamento, observação ou experimento. De preferência, o indivíduo experimentou e/ou exibiu pelo menos um sintoma da doença ou distúrbio a ser tratado e/ou prevenido.

[000101] O termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**", para uso na presente invenção, significa a quantidade de composto ativo ou de agente farmacêutico que estimula a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido animal ou de ser humano que estiver sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico, ou por outro profissional de saúde, que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio que estiverem sendo tratados.

[000102] Para uso na presente invenção, o termo "**composição**" destina-se a abranger um produto que compreenda os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, das combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[000103] O composto da fórmula (I) da presente invenção tem uma excelente atividade inibitória contra o transportador de glicose dependente de sódio, e um excelente efeito redutor de glicose sanguínea. Portanto, o composto da presente invenção é útil para tratar ou retardar a progressão ou início da diabetes mellitus, retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética, cura de ferimentos retardada, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, níveis sanguíneos elevados de ácidos graxos, níveis sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidade, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicações diabéticas, aterosclerose, ou hipertensão. Em particular, o composto da presente invenção é útil no tratamento ou na profilaxia da diabetes mellitus

(diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, e etc.), complicações diabéticas (como retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética) ou obesidade, ou é útil no tratamento da hiperglicemia pós-prandial.

[000104] O composto da fórmula (I) da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser administrado oralmente ou parenteralmente, e pode ser usado sob a forma de uma preparação farmacêutica adequada. Uma preparação farmacêutica adequada para a administração oral inclui, por exemplo, uma preparação sólida como tabletes, grânulos, cápsulas, pós, etc., ou preparações de solução, preparações de suspensão, ou preparações de emulsão, etc. Uma preparação farmacêutica adequada para a administração parenteral inclui, por exemplo, supositórios; preparações de injeção e preparações para gotejamento intravenoso com o uso de água destilada para injeção, de uma solução salina fisiológica ou de uma solução aquosa de glicose; ou preparações de inalante.

[000105] A dosagem do presente composto da fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode variar de acordo com as vias de administração, idades, peso corporal, condições de um paciente, ou tipos e gravidade de uma doença a ser tratada, e situa-se, geralmente, na faixa de cerca de 0,01 a 300 mg/kg/dia, ou qualquer faixa ali contida, de preferência na faixa de cerca de 0,1 a 50 mg/kg/dia, ou qualquer faixa ali contida, de preferência na faixa de cerca de 0,1 a 30 mg/kg/dia, ou qualquer faixa ali contida.

[000106] O composto da fórmula I pode ser usado, se necessário, em combinação com um ou mais dentre outros agentes antidiabéticos, um ou mais agentes para tratar as complicações diabéticas, e/ou um ou mais agentes para o tratamento de outras doenças. O presente composto e esses outros agentes podem ser administrados sob a mesma forma de dosagem, ou sob uma forma de dosagem oral

separada, ou por injeção.

[000107] Os outros agentes antidiabéticos incluem, por exemplo, agentes antidiabéticos ou anti-hiperglicêmicos incluindo insulina, secretagogos de insulina, ou sensibilizantes de insulina, ou outros agentes antidiabéticos tendo um mecanismo de ação diferente da inibição do SGLT, e 1, 2, 3 ou 4 desses outros agentes antidiabéticos podem, de preferência, ser usados. Exemplos concretos dos mesmos são compostos de biguanida, compostos de sulfonilureia, inibidores de α -glicosidase, agonistas de PPAR γ (por exemplo, compostos de tiazolidinadiona), agonistas duplos de PPAR α/γ , inibidores de dipeptidil peptidase IV (DPP4), compostos de mitiglinida, e/ou compostos de nateglinida, e insulina, peptídeo-1 (GLP-1) semelhante a glucagon, inibidores de PTP1B, inibidores de glicogênio fosforilase, moduladores de RXR, e/ou inibidores de glicose 6-fosfatase.

[000108] Agentes para o tratamento de outras doenças incluem, por exemplo, um agente antiobesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente antiplaquetas, um agente antiaterosclerótico e/ou um agente hipolipidêmico.

[000109] Os inibidores do SGLT da fórmula I podem ser usados em combinação com os agentes para o tratamento de complicações diabéticas, se necessário. Esses agentes incluem, por exemplo, inibidores de PKC e/ou inibidores de ACE.

[000110] A dosagem desses agentes pode variar de acordo com as idades, peso corporal, e condições dos pacientes, e vias de administração, formas de dosagem, etc.

[000111] Essas composições farmacêuticas podem ser administradas por via oral para as espécies mamíferas incluindo seres humanos, macacos, cachorros, etc., por exemplo, sob a forma de dosagem de tablete, cápsula, grânulo ou pó, ou administradas parenteralmente sob a forma de uma preparação de injeção, ou

intranasalmente, ou sob a forma de um emplastro transdérmico.

[000112] O versado na técnica irá reconhecer que, onde não for especificado de outro modo, a(s) etapa(s) de reação será(ão) executada(s) sob condições adequadas, de acordo com métodos conhecidos, para fornecer o produto desejado.

[000113] Exemplos de solventes, bases, temperaturas de reação, e outros parâmetros e componentes de reação adequados são fornecidos nas descrições detalhadas que seguem na presente invenção. O versado na técnica irá reconhecer que a lista dos ditos exemplos não pretende, e não deve ser entendida como limitadora, de qualquer forma, da invenção estabelecida nas reivindicações que seguem depois disso.

[000114] O versado na técnica irá reconhecer adicionalmente que, no relatório descritivo e nas reivindicações, conforme apresentado na presente invenção, em que um reagente ou uma classe/tipo de reagente (por exemplo, base, solvente, etc.) é referido em mais de um uma etapa de um processo, os reagentes individuais são independentemente selecionados para cada etapa de reação, e podem ser iguais ou distintos entre si. Por exemplo, onde duas etapas de um processo se referirem a uma base orgânica ou inorgânica como um reagente, a base orgânica ou inorgânica selecionada para a primeira etapa pode ser igual ou distinta da base orgânica ou inorgânica da segunda etapa.

[000115] Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas na presente invenção não são qualificadas com o termo "**cerca de**". Entende-se que, quer o termo "cerca de" seja usado, explicitamente ou não, todas as quantidades dadas na presente invenção se destinam a designar o valor real dado, e também se destinam a designar a aproximação para esse valor dado que poderia, razoavelmente, ser inferido com base na habilidade

comum na técnica, incluindo as aproximações em função das condições experimentais e/ou de medição para esse dado valor.

[000116] Para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas da presente invenção são referidas como uma faixa de aproximadamente uma quantidade X para aproximadamente uma quantidade Y. Entende-se que, onde uma faixa é referida, a faixa não se limita aos limites superiores e inferiores referidos, mas inclui, de preferência, a faixa total de aproximadamente uma quantidade X até aproximadamente uma quantidade Y, ou qualquer faixa ali contida.

[000117] Para uso na presente invenção, exceto onde especificado em contrário, o termo "**grupo protetor nitrogênio**" deverá significar um grupo que pode ser ligado a um átomo de nitrogênio para proteger o dito átomo de nitrogênio de participar de uma reação, e que pode ser prontamente removido após a reação. Grupos protetores de nitrogênio adequados incluem, mas não se limitam a carbamatos – grupos da fórmula $-C(O)O-R$ em que R é, por exemplo, metila, etila, t-butila, benzila, fenil etila, $CH_2=CH-CH_2-$, e similares; amidas – grupos com a seguinte fórmula $-C(O)-R'$ em que R' é, por exemplo, metila, fenila, trifluormetila, e similares; derivados de N-sulfonila - grupos com a seguinte fórmula $-SO_2-R''$ em que R'' é, por exemplo, tolila, fenila, trifluormetila, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ila-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzeno e similares. Outros grupos protetores de nitrogênio adequados podem ser encontrados em textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

[000118] O versado na técnica irá reconhecer que, onde uma etapa de reação da presente invenção puder ser executada em uma gama de solventes ou sistemas solventes, a dita etapa de reação poderá, também, ser executada em uma mistura dos solventes adequados ou

sistemas solventes.

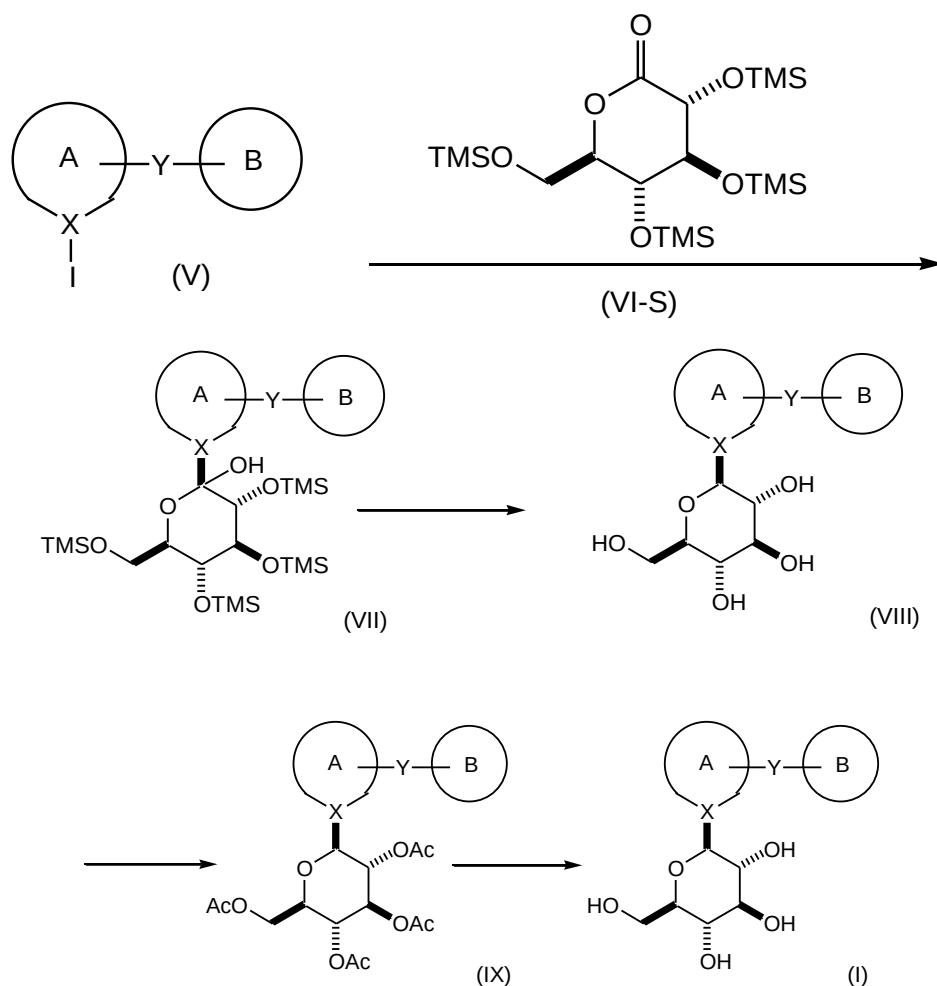
[000119] Onde os processos para a preparação dos compostos, de acordo com a invenção, derem origem a uma mistura de estereoisômeros, esses isômeros poderão ser separados por meio de técnicas convencionais, como a cromatografia preparatória. Os compostos podem ser preparados de forma racêmica, ou os enantiômeros individuais podem ser preparados por meio de uma síntese enantioespecífica, ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros componentes por meio de técnicas-padrão, como a formação de pares diastereoméricos através da formação de sal com um ácido opticamente ativo, como o ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalização fracionada e regeneração da base livre. Os compostos podem, também, ser resolvidos através da formação de ésteres diastereoméricos ou amidas, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos com o uso de uma coluna de HPLC quiral.

[000120] Durante qualquer um desses processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger os grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas relacionadas. Isso pode ser obtido por meio de grupos protetores convencionais, como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente com o uso de métodos conhecidos a partir da técnica.

[000121] O versado na técnica irá reconhecer que em qualquer um desses processos aqui descritos, os substituintes reativos nos

compostos da fórmula (I), como os grupos hidróxi, grupos oxo, grupos carbóxi e similares são de preferência protegidos e subsequentemente desprotegidos, de acordo com métodos conhecidos, em pontos adequados ao longo da via da síntese.

[000122] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I) conforme esquematizado no Esquema 1, abaixo.



Esquema 1

[000123] Apropriadamente, um composto substituído adequadamente da fórmula (V), um composto conhecido, ou um composto preparado por meio de métodos conhecidos é reagido com um composto da fórmula (VI-S), um composto conhecido ou um composto preparado por meio de métodos conhecidos; sendo que o composto da fórmula (VI-S) está, de preferência, presente em uma quantidade

na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 2,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 1,25 equivalente molar, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência de cerca de 1,2 equivalente molar;

na presença de um alquil lítio como o trimetilsililmetil lítio, mesitol lítio (isto é, 2,4,6-trimetilfenil lítio), trietilsililmetil lítio, de preferência trimetilsililmetil lítio e similares, sendo que o alquil lítio está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 3,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 2,5 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência de cerca de 2,0 equivalentes molares;

em um solvente orgânico como o THF, hexano, pentano, MTBE, dioxano, e similares, de preferência THF; a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -78°C, ou qualquer faixa ali contida, de preferência a cerca de -40°C; para produzir o composto correspondente da fórmula (VII).

[000124] De preferência, o alquil lítio é adicionado a uma mistura do composto da fórmula (V) e do composto da fórmula (VI-S).

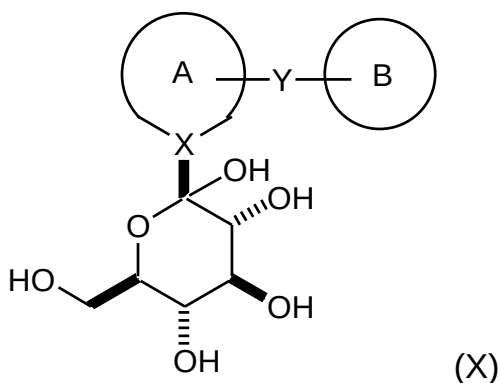
[000125] O versado na técnica irá reconhecer que o composto da fórmula (V) pode, alternativamente, ser reagido (conforme descrito acima) com um composto da fórmula (VI-S), em que os substituintes de trimetilsilila (TMS) são substituídos por um ou mais grupos silila alternativos selecionados adequadamente, como trietilsilila, fenildimetilsilila e similares.

[000126] O composto da fórmula (VII) é reagido com BF_3OEt_2 na presença de um trialquilsilano adequadamente selecionado, como o Et_3SiH , e similares; em que o BF_3OEt_2 está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 10,0

equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, com a máxima preferência cerca de 3,0 equivalentes molares; e em que o trialquilsilano está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 10,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência cerca de 3,0 equivalentes molares; sendo que, de preferência, a razão entre o BF_3OEt_2 em relação ao trialquilsilano é de cerca de 1:1;

em um solvente orgânico como o DCM, DCE, acetonitrila, tolueno e similares, ou em uma mistura dos ditos solventes orgânicos, de preferência em DCM; de preferência a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -40°C , ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência a cerca de -30°C ; para produzir o composto correspondente da fórmula (VIII).

[000127] O versado na técnica irá reconhecer que o composto da fórmula (VII) pode, alternativamente, ser desprotegido, de acordo com métodos conhecidos (por exemplo, através da reação com um ácido adequadamente selecionado como o HCl, e similares), para produzir o composto correspondente da fórmula (X)



que é então reagido com BF_3OEt_2 na presença de um trialquilsilano adequadamente selecionado como o Et_3SiH , e similares;

sendo que o BF_3OEt_2 está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 10,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, com a máxima preferência cerca de 3,0 equivalentes molares; e sendo que o trialquilsilano está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 10,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência, cerca de 3,0 equivalentes molares; sendo que, de preferência, a razão entre o BF_3OEt_2 em relação ao trialquilsilano é de cerca de 1:1;

em um solvente orgânico como o DCM, DCE, acetonitrila, tolueno e similares, ou em uma mistura dos ditos solventes orgânicos, de preferência em DCM; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -40°C , ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência a cerca de -30°C ; para produzir o composto correspondente da fórmula (VIII).

[000128] O composto da fórmula (VIII) é reagido com anidrido acético ou cloreto de acetila, de preferência anidrido acético, um composto conhecido; sendo que o anidrido acético está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 4,5 a cerca de 5,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência cerca de 5,0 equivalentes molares;

na presença de uma base orgânica como N-metilmorfolina (NMM), TEA, piridina, e similares, de preferência NMM; sendo que a base orgânica está, de preferência, presente em uma quantidade na

faixa de cerca de 3,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência cerca de 5,0 equivalentes molares; opcionalmente na presença de um catalisador como DMAP, e similares; de preferência, na presença de uma quantidade catalítica de DMAP;

puro ou em um solvente orgânico como THF, acetonitrila e similares, de preferência, THF; de preferência, em uma temperatura na faixa de cerca de -10°C a, aproximadamente, a temperatura ambiente, ou qualquer faixa ali contida, de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a, aproximadamente, a temperatura ambiente; para produzir o composto correspondente da fórmula (IX).

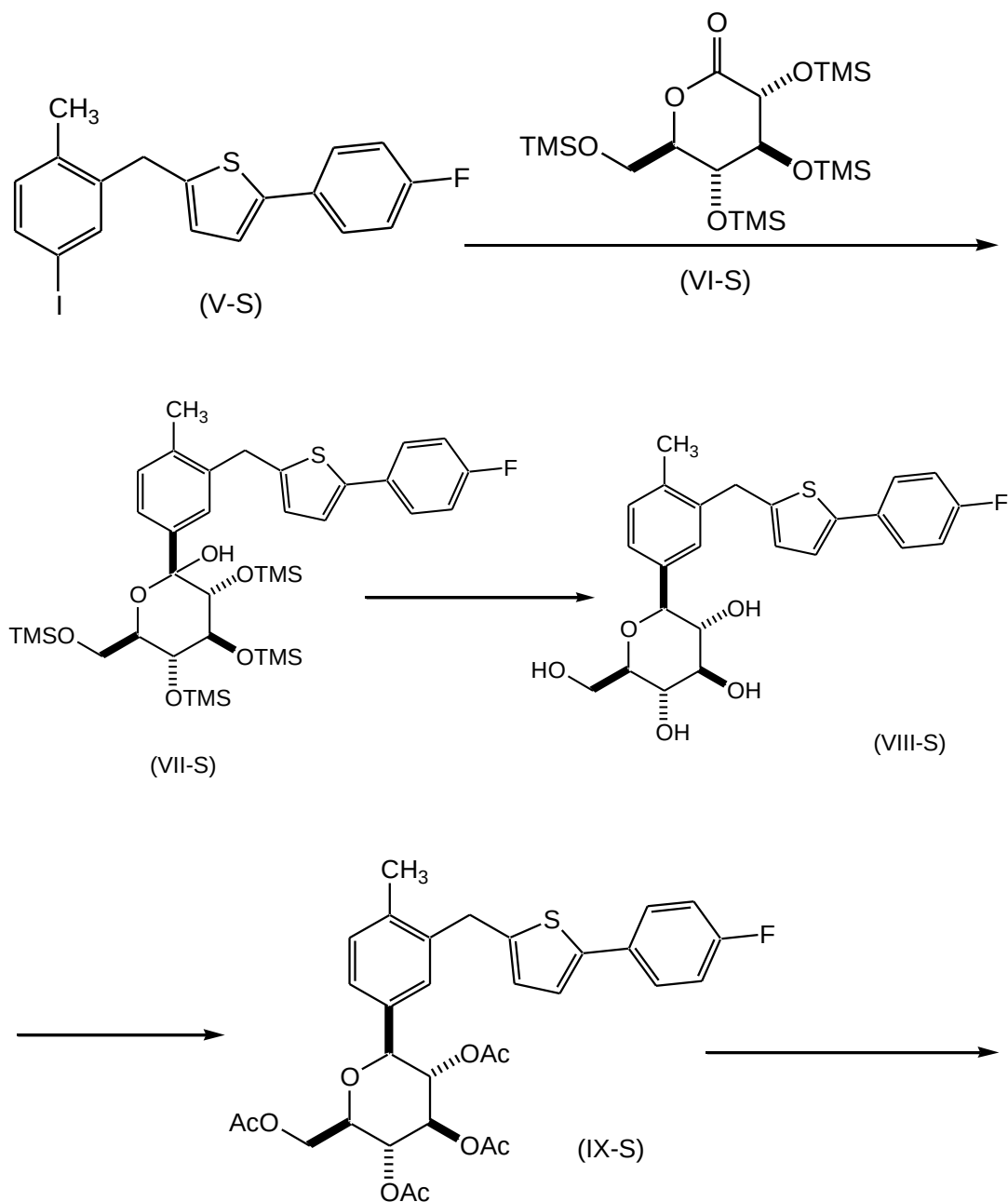
[000129] O composto da fórmula (IX) é, de preferência, fluidificado em pasta ou dissolvido em um solvente, com mais preferência, fluidificado em pasta; e, então, ele é filtrado, de preferência, filtrado a uma temperatura elevada, para remover as impurezas e/ou subprodutos.

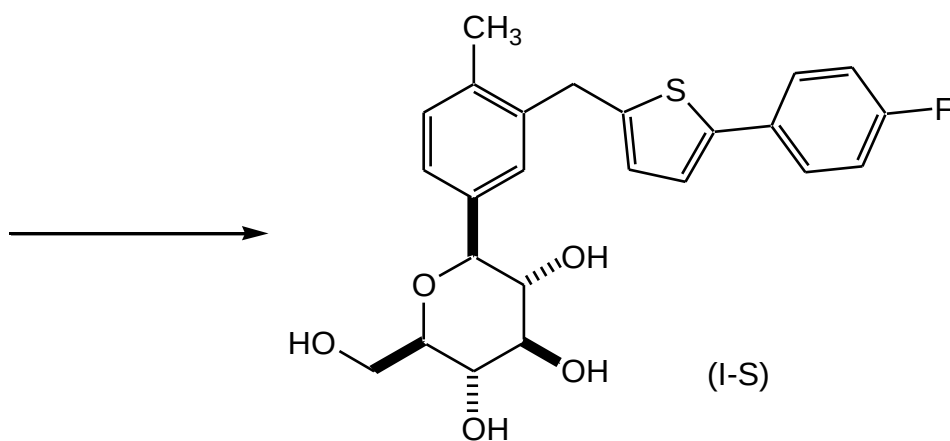
[000130] O composto da fórmula (IX) é desprotegido, de acordo com métodos conhecidos. Por exemplo, o composto da fórmula (IX) é reagido com uma base selecionada adequadamente, como o LiOH, NaOH, e similares, de preferência, LiOH; sendo que a base está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,0 equivalente molar, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência de cerca de 0,25 a cerca de 0,5 equivalente molar, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência cerca de 0,5 equivalente molar, (por exemplo, uma quantidade catalítica); em uma mistura de água, THF e metanol, sendo que a razão entre água : THF : metanol é, de preferência, de cerca de 1:2:3; de preferência, aproximadamente a temperatura ambiente; para produzir o composto correspondente da fórmula (I).

[000131] O composto da fórmula (I) é, de preferência, isolado e/ou

recristalizado, de acordo com métodos conhecidos.

[000132] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I-S), conforme esquematizado no Esquema 2, abaixo.





Esquema 2

[000133] Apropriadamente, um composto substituído adequadamente da fórmula (V-S), um composto conhecido, ou um composto preparado por meio de métodos conhecidos é reagido com um composto da fórmula (VI-S), um composto conhecido ou um composto preparado por meio de métodos conhecidos; sendo que o composto da fórmula (VI-S) está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 2,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 1,25 equivalente molar, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência de cerca de 1,2 equivalente molar;

na presença de um alquil lítio como o trimetilsililmetil lítio, mesitil lítio (isto é, 2,4,6-trimetilfenil lítio), trietilsililmetil lítio, de preferência trimetilsililmetil lítio e similares, sendo que o alquil lítio está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 3,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 2,5 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência de cerca de 2,0 equivalentes molares;

em um solvente orgânico, como THF, hexano, pentano, MTBE, dioxano, e similares, de preferência THF; a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -78°C, ou qualquer faixa ali

contida, de preferência a cerca de -40°C ; para produzir o composto correspondente da fórmula (VII-S).

[000134] De preferência, o alquil lítio é adicionado a uma mistura do composto da fórmula (V-S), e ao composto da fórmula (VI-S).

[000135] O versado na técnica irá reconhecer que o composto da fórmula (V-S) pode, alternativamente, ser reagido (conforme descrito acima) com um composto da fórmula (VI-S), em que os substituintes de trimetilsilila (TMS) são substituídos por um ou mais grupos silila alternativos selecionados adequadamente, como trietilsilila, fenildimetilsilila e similares.

[000136] O composto da fórmula (VII-S) é reagido com BF_3OEt_2 na presença de um trialquilsilano adequadamente selecionado, como o Et_3SiH , e similares; em que o BF_3OEt_2 está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 10,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, com a máxima preferência cerca de 3,0 equivalentes molares; e em que o trialquilsilano está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 10,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência cerca de 3,0 equivalentes molares; sendo que, de preferência, a razão entre o BF_3OEt_2 em relação ao trialquilsilano é de cerca de 1:1;

em um solvente orgânico como o DCM, DCE, acetonitrila, tolueno, e similares, ou em uma mistura dos ditos solventes orgânicos, de preferência em DCM; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de -40°C , ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência a cerca de -30°C ; para produzir o composto

correspondente da fórmula (VIII-S).

[000137] O composto da fórmula (VIII-S) é reagido com anidrido acético ou cloreto de acetila, de preferência anidrido acético, um composto conhecido; sendo que o anidrido acético está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 4,5 a cerca de 5,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência cerca de 5,0 equivalentes molares;

na presença de uma base orgânica como N-metilmorfolina (NMM), TEA, piridina e similares, de preferência NMM; sendo que a base orgânica está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 3,0 a cerca de 6,0 equivalentes molares, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência cerca de 5,0 equivalentes molares; opcionalmente na presença de um catalisador como DMAP, e similares; de preferência, na presença de uma quantidade catalítica de DMAP;

puro ou em um solvente orgânico como THF, acetonitrila, e similares, de preferência, THF; de preferência, em uma temperatura na faixa de cerca de -10°C a, aproximadamente, a temperatura ambiente, ou qualquer faixa ali contida, de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a, aproximadamente, a temperatura ambiente; para produzir o composto correspondente da fórmula (IX-S).

[000138] O composto da fórmula (IX-S) é, de preferência, fluidificado em pasta ou dissolvido em um solvente, com mais preferência, fluidificado; e, então, ele é filtrado, de preferência, filtrado a uma temperatura elevada, para remover as impurezas e/ou subprodutos. De preferência, a mistura do composto da fórmula (IX-S), em um solvente orgânico, como metanol, etanol, e similares, de preferência metanol, é fluidificada ou dissolvida, de preferência, fluidificada, e,

então, filtrada, de preferência a uma temperatura elevada, para remover as impurezas e/ou subprodutos.

[000139] O composto da fórmula (IX-S) é desprotegido de acordo com métodos conhecidos. Por exemplo, o composto da fórmula (IX-S) é reagido com uma base selecionada adequadamente, como o LiOH, NaOH, e similares, de preferência, LiOH; sendo que a base está, de preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,0 equivalente molar, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência de cerca de 0,25 a cerca de 0,5 equivalente molar, ou qualquer faixa ali contida, com a máxima preferência cerca de 0,5 equivalentes molares, (por exemplo, uma quantidade catalítica); em uma mistura de água, THF e metanol, sendo que a razão entre água : THF : metanol é, de preferência, de cerca de 1:2 :3; de preferência, aproximadamente à temperatura ambiente; para produzir o composto correspondente da fórmula (I-S).

[000140] O composto da fórmula (I-S) é, de preferência, recristalizado. Em uma modalidade, o composto da fórmula (I-S) é recristalizado, de acordo com o processo a seguir:

ETAPA A: o composto da fórmula (I-S) é dissolvido em um solvente orgânico como acetato de etila, metanol, etanol e similares, de preferência, acetato de etila; e então, é opcionalmente filtrado;

ETAPA B: a mistura da ETAPA A é aquecida a uma temperatura na faixa de cerca de 25°C a cerca de 45°C, de preferência, a uma temperatura na faixa de cerca de 30 a cerca de 35°C; e então, é opcionalmente filtrada;

ETAPA C: à mistura preparada na ETAPA B é adicionada água, de preferência, de cerca de 1,0 a cerca de 2,0 equivalentes molares, com mais preferência, cerca de 1,5 equivalente molar;

ETAPA D: à mistura preparada na ETAPA C, é adicionado lentamente o heptano (para iniciar a precipitação - isto é, o heptano

atua como um antissolvente), de preferência, uma quantidade tal que a razão volume:volume final de acetato de etila: heptano situou-se na faixa de cerca de 1:1 a cerca de 1,5:1, com mais preferência, cerca de 1,2:1;

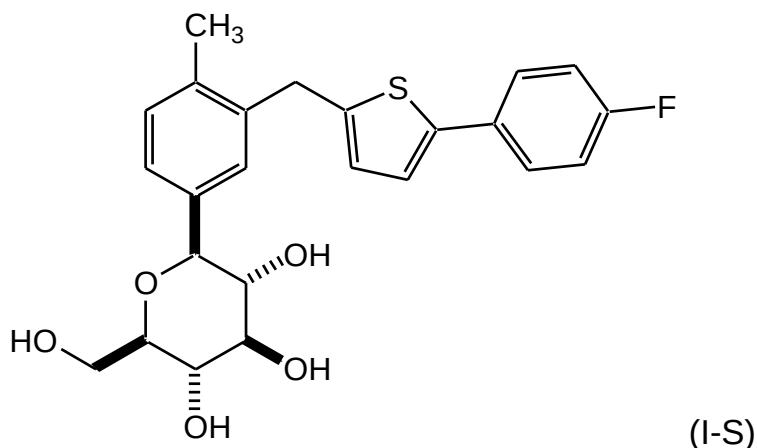
para produzir um precipitado do composto da fórmula (I-S); em que o precipitado é, de preferência, isolado por filtração, e, então, seco, de acordo com métodos conhecidos.

[000141] De preferência, na recristalização do composto da fórmula (I-S), após a adição do heptano, a mistura resultante é semeada com o polimorfo desejado do composto da fórmula (I-S).

[000142] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina inovadora do composto da fórmula (I-S). A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina inovadora do composto da fórmula (I-K).

[000143] O versado na técnica irá reconhecer que existem vários métodos para caracterizar as formas cristalinas, e que a presente invenção não se destina a ser limitada pelos métodos escolhidos, ou pela instrumentação usada na caracterização dos compostos da presente invenção. Por exemplo, em relação aos padrões de difração de raios X de pó, as intensidades de pico de difração nos padrões experimentais podem variar, tal como é conhecido na técnica, primariamente devido a orientação preferencial (orientação não-aleatória dos cristais) na amostra preparada. Como tal, o escopo da presente invenção deve ser considerado à luz da variabilidade da caracterização que é apreciada pelos versados na técnica.

[000144] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina do composto de fórmula (I-S)



[000145] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma forma cristalina do composto da fórmula (I-S), preparada de acordo com o processo de recristalização conforme aqui descrito. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma forma cristalina do composto da fórmula (I-S), preparada de acordo com o processo de recristalização a seguir:

ETAPA A: dissolver um composto da fórmula (I-S) em acetato de etila para produzir uma mistura A; e então, opcionalmente, filtrar a mistura A;

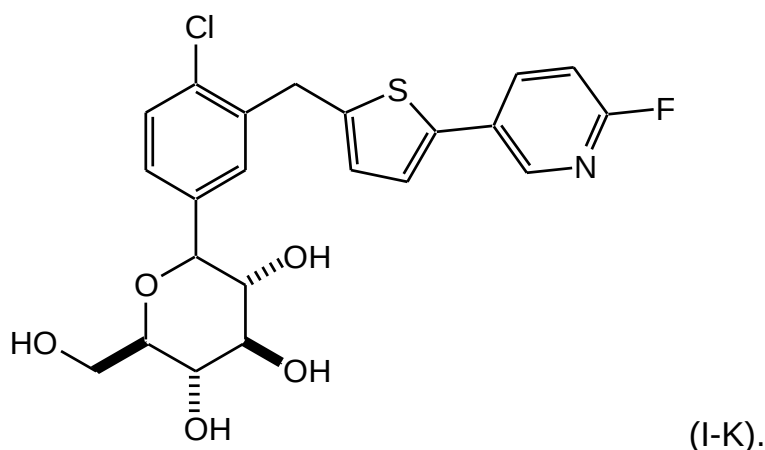
ETAPA B: aquecer a mistura A a uma temperatura na faixa de cerca de 30°C a cerca de 35°C para produzir uma mistura B; e então, opcionalmente, filtrar a mistura B;

ETAPA C: adicionar cerca de 1,5 equivalente molar de água à mistura B, para produzir a mistura C;

ETAPA D: adicionar lentamente o heptano à mistura C para produzir uma forma cristalina do composto da fórmula (I-S);

ETAPA E: isolar a forma cristalina do composto da fórmula (I-S) por filtração e secagem.

[000146] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a uma forma cristalina inovadora de um composto da fórmula (I-K)



[000147] Espectros de difração de raios X de pó foram medidos de acordo com uma amostra representativa da forma cristalina do composto da fórmula (I-K) com o uso do difratômetro de raios X de pó RINT-ULTIMA3, Rigaku, Tóquio, Japão, com o uso da radiação $\text{CuK}\alpha$ e os ajustes a seguir: (a) Taxa de varredura: 1,00 grau/minuto; (b) Alvo: $\text{CuK}\alpha$; (c) Voltagem: 40 kV; (d) Corrente: 40 mA; (e) Faixa de varredura: de 3 a 40,0 graus; e (f) Largura por amostragem: 0,0200 grau; conforme mostrado na figura 2.

[000148] Um padrão da difração de raios X de pó foi, adicionalmente, medido de acordo com uma amostra representativa da forma cristalina do composto da fórmula (I-K) com o uso de um difratômetro de raios X de pó Philips X'Pert Pro MPD, com o uso de uma radiação $\text{CuK}\alpha$ e os ajustes a seguir: (a) Taxa de varredura: 0,207 grau/minuto; (b) Alvo: $\text{CuK}\alpha$; (c) Voltagem: 45 kV; (d) Corrente: 40 mA; (e) Detector: X'celerator; (f) Faixa de varredura : de 3 a 35 grau; (g) Tamanho da etapa: 0,0165 grau; e (h) Tempo por etapa: 10,16 segundo; conforme mostrado na figura 3.

[000149] Um espectro de infravermelho foi medido de acordo com as amostras representativas da forma cristalina do composto da fórmula (I-K) em um óleo mineral, conforme mostrado na figura 4, e também em um pélete K-Br, conforme mostrado na figura 5. Nos espectros de infravermelho da forma cristalina do composto (I-K), conforme mostrado na figura 4 e figura 5 mais adiante na presente invenção, a

ordenada é a transmitância em % e a abscissa é o número de onda em cm^{-1} .

[000150] O espectro de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IV) da forma cristalina do composto da fórmula (I-K) em um óleo mineral foi registrado em uma resolução de 4 cm^{-1} . O espectro IV, conforme mostrado na figura 4, representa a soma de 4 varreduras. O espectro IV mostra as principais bandas de absorção características em 1492, 1463, 1377, 1268, 1065 e 1023 cm^{-1} , consistentes com os grupos funcionais presentes no composto (I-K).

[000151] O espectro IV de transformada de Fourier da forma cristalina do composto (I-K) em um pélete de KBr foi registrado em uma resolução de 4 cm^{-1} . O espectro IV, conforme mostrado na figura 5, representa a soma de 64 varreduras. O espectro IV mostra as principais bandas de absorção características em 3431, 3321, 1493, 1269, 1065 e 1024 cm^{-1} .

[000152] Uma análise termogravimétrica foi completada em uma amostra representativa da forma cristalina do composto da fórmula (I-K). A metodologia da análise termogravimétrica foi executada da seguinte forma: 7,35 mg da forma cristalina do composto (I-K) foram pesados e transferidos em um suporte de célula de alumínio para TG-8120(RIGAKU, Japão). A curva térmica termogravimétrica (TG) da forma cristalina do composto da fórmula (I-K) foi, então, determinada em uma taxa de calor de $5^{\circ}\text{C} / \text{minuto}$, com uma medição típica situando-se na faixa da temperatura ambiente a 200°C . Não foi observada a existência da forma cristalina composto da formula (I-K) na análise termogravimétrica sob uma forma de hidrato ou solvato.

[000153] A presente invenção refere-se adicionalmente a um processo para a preparação da forma cristalina do composto (I-K) cujo processo compreende a formação de uma solução do composto da fórmula (I-K), e a precipitação da forma cristalina a partir da solução. A

forma cristalina do composto da fórmula (I-K) pode ser obtida a partir de uma solução do composto da fórmula (I-K) em um solvente adequado. Às vezes, algumas impurezas podem agir como inibidores de cristalização, e essas impurezas precisam ser removidas através de uma maneira convencional, como a cromatografia em coluna com sílica-gel, conforme seria prontamente reconhecido pelo versado na técnica. Entretanto, o cristalino do composto da fórmula (I-K) pode ser obtido a partir de um composto da fórmula (I-K) contendo algumas impurezas.

[000154] A forma cristalina do composto da fórmula (I-K) pode ser preparada a partir de uma solução do composto da fórmula (I-K) em um solvente adequadamente selecionado. Exemplos de solventes adequados incluem, mas não se limitam a, cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona), ésteres (por exemplo, acetato de etila, acetato de metila), álcoois (por exemplo, metanol, etanol, i-propanol), e uma mistura desses solventes. Particularmente, os solventes preferenciais incluem ésteres como acetato de etila. Em alguns casos, um antissolvente pode ser adicionado à solução do composto da fórmula (I-K). Exemplos de anti-solventes incluem alcanos (por exemplo, hexano, heptano), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno), éteres (por exemplo, éter dietílico, éter dimetílico, éter diisopropílico) e uma mistura desses solventes.

[000155] Um processo preferencial para a preparação da forma cristalina do composto da fórmula (I-K), compreende dissolver em um solvente aquecido adequado (por exemplo, ésteres) um composto amorfo ou bruto da fórmula (I-K) (preparado, por exemplo, de acordo com os procedimentos descritos na publicação PCT WO 2005/012326), e, então, adicionar um antissolvente, conforme necessário, à solução resultante, seguido do resfriamento da solução resultante e da filtração. As condições precisas sob as quais o

cristalino do composto (I-K) é formado podem ser determinadas empiricamente.

[000156] O versado na técnica irá reconhecer que a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) é mais fácil de isolar do que a forma amorfa correspondente do composto da fórmula (I-K) e, adicionalmente, pode ser filtrada a partir do meio de cristalização após o resfriamento, e lavada, e seca.

[000157] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a composições farmacêuticas que compreendem a forma cristalina do composto da fórmula (I-S), ou a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[000158] A forma cristalina do composto da fórmula (I-S) e a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) da presente invenção são adicionalmente úteis como inibidores de transportadores de glicose dependente de sódio (SGLT₂), e mostram um excelente efeito de diminuição de glicose sanguínea. Em uma modalidade, a forma cristalina do composto da fórmula (I-S) e a forma cristalina do composto da fórmula (I-K) da presente invenção são úteis no tratamento, prevenção, ou no retardo da progressão ou início da diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, etc.), complicações diabéticas (como retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética), hiperglicemia pós-prandial, retardo na cura de ferimentos, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, níveis sanguíneos elevados de ácidos graxos, níveis sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidade, hipertrigliceridemia, Síndrome X, aterosclerose ou hipertensão.

[000159] A presente invenção compreende adicionalmente composições farmacêuticas contendo um composto preparado de acordo com qualquer um dos processos aqui descritos com um veículo farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas contendo

um ou mais dos compostos da invenção aqui descritos, como o ingrediente ativo, podem ser preparadas misturando intimamente o composto ou compostos com um veículo farmacêutico de acordo com as técnicas de composição farmacêutica convencional. O veículo pode assumir uma ampla variedade de formas dependendo da via de administração desejada (por exemplo, oral, parenteral). Portanto, para preparações orais líquidas, como as suspensões, elixires e soluções, os veículos e os aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, estabilizadores, agentes corantes e similares; para preparações orais sólidas, como pós, cápsulas e tabletes, os veículos e os aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares. As preparações orais sólidas podem, também, ser revestidas com substâncias como açúcares, ou com um revestimento entérico de modo a modular o principal sítio de absorção. Para uma administração parenteral, o veículo consistirá, geralmente, em água estéril, e outros ingredientes poderão ser adicionados para aumentar a solubilidade ou a conservação. Suspensões ou soluções injetáveis podem, também, ser preparadas utilizando veículos aquosos junto com aditivos adequados.

[000160] Para preparar as composições farmacêuticas dessa invenção, um ou mais compostos da presente invenção, como o ingrediente ativo, é intimamente mesclado com um veículo farmacêutico, de acordo com as técnicas de composição farmacêutica convencional, em que o veículo pode assumir uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração, por exemplo, oral ou parenteral, como intramuscular. Na preparação das composições em uma forma de dosagem oral, qualquer meio farmacêutico usual pode ser empregado. Portanto, para preparações orais líquidas, como, por exemplo, suspensões, elixires e

soluções, os veículos e os aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes e similares; para preparações orais sólidas, como, por exemplo, pós, cápsulas, comprimidos revestidos, cápsulas de gel e tabletes, os veículos e os aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares. Tendo em vista sua facilidade na administração, os tabletes e as cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, no caso em que os veículos farmacêuticos sólidos são, obviamente, empregados. Se for desejado, os tabletes podem ser revestidos com açúcar, ou com um revestimento entérico por meio de técnicas-padrão. Para administrações parenterais, o veículo compreenderá, geralmente, água estéril, embora outros ingredientes, por exemplo, para finalidades como o auxílio quanto a solubilidade ou para a preservação possam estar incluídos. As suspensões injetáveis podem, também, ser preparadas no caso em que veículos líquidos adequados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. As composições farmacêuticas da presente invenção irão conter, por unidade de dosagem, por exemplo, um tablete, uma cápsula, pó, injeção, uma colher de chá cheia e similares, uma quantidade do ingrediente ativo necessária para entregar uma dose eficaz conforme descrito acima. As composições farmacêuticas da presente invenção podem conter, por unidade de dosagem unitária, por exemplo, um tablete, uma cápsula, pó, injeção, supositório, uma colher de chá cheia e similares, de cerca de 0,01 a 1000 mg, ou qualquer faixa ali contida, e podem ser dadas em uma dosagem de cerca de 0,01 a 300 mg/kg/dia, ou qualquer faixa ali contida, de preferência de cerca de 0,1 a 50 mg/kg/dia, ou qualquer faixa ali contida. As dosagens, entretanto, podem ser variadas, dependendo da necessidade dos pacientes, da gravidade do problema de saúde

sendo tratado, e do composto sendo empregado. O uso da administração diária ou da dosagem pós-periódica pode ser empregado.

[000161] De preferência, essas composições estão sob formas de dosagem unitárias a partir desses tabletes, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções parenterais estéreis ou suspensões, aspersões líquidas ou de aerossol medidas, pastilhas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios; para uma administração parenteral oral, intranasal, sublingual ou retal, ou para a administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada de uma forma adequada para uma administração de uma vez por semana ou de uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, como o sal decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para uma injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas, como tabletes, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de formação de tabletes convencionais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Quando há referência a essas composições de pré-formulação como homogêneas, significa que o ingrediente ativo é disperso de maneira uniforme por toda a composição para que a composição possa ser prontamente subdividida formando formas de dosagem igualmente eficazes como os tabletes, as pílulas e as cápsulas. A composição de pré-formulação sólida é então subdividida formando formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima contendo de 0,01 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Os tabletes ou

pílulas da composição inovadora podem ser revestidos ou, de outro modo, compostos para proporcionar uma forma de dosagem que obtenha a vantagem de uma ação prolongada. Por exemplo, o tablete ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e de dosagem externa, sendo que o segundo está sob a forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto pelo duodeno, ou até seja liberado de maneira retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada nessas camadas ou revestimentos entéricos, como os materiais incluindo inúmeros ácidos poliméricos com esses materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[000162] As formas líquidas nas quais as composições inovadoras da presente invenção pode ser incorporadas para uma administração oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente saborizados, suspensões aquosas ou de óleo, e emulsões saborizadas com óleos comestíveis como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes dispersantes ou de suspensão adequados para as suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carbóxi metil celulose de sódio, metil celulose, polivinil pirrolidona ou gelatina.

[000163] Os métodos de tratamento descritos na presente invenção podem, também, ser executados com o uso de uma composição farmacêutica que compreende qualquer um dos compostos conforme definidos aqui, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre aproximadamente 0,01 mg e 1000 mg do composto, ou qualquer faixa ali contida; de

preferência, cerca de 10 a 500 mg do composto, e pode ser constituída de qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Os veículos incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não se limitando a ligantes, agentes de suspensão, lubrificantes, flavorizantes, adoçantes, conservantes, corantes, e revestimentos. Composições apropriadas para a administração oral incluem formas sólidas, como pílulas, tabletes, comprimidos revestidos, cápsulas (cada um incluindo liberação imediata, liberação temporizada e formulações com liberação sustentada), grânulos, e pós, e formas líquidas, como soluções, xaropes, elixires, emulsões, e suspensões. As formas úteis para a administração parenteral incluem soluções estéreis, emulsões e suspensões.

[000164] Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diárias. Além disso, os compostos para a presente invenção podem ser administrados de uma forma intranasal por meio de um uso tópico de veículos intranasais adequados, ou por meio de adesivos transdérmicos para a pele bem conhecidos pelos versados na técnica. Para ser administrada em um sistema de liberação transdérmico, certamente a administração da dosagem será contínua ao invés de intermitente durante o regime de dosagem.

[000165] Por exemplo, para uma administração oral sob a forma de um tablete ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um veículo oral inerte farmacêuticamente aceitável não-tóxico, como o etanol, glicerol, água, e similares. Além disso, quando for desejado ou necessário, os aglutinantes adequados; lubrificantes, agentes de desintegração e agentes corantes podem também ser incorporados à mistura. Os aglutinantes adequados

incluem, porém não se limitam a amido, gelatina, açúcares naturais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas sintéticas e naturais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Os desintegradores incluem, porém não se limitam a amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

[000166] Formas líquidas em agentes dispersantes ou de suspensão adequadamente saborizados como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose, e similares. Para a administração parenteral, as suspensões e soluções estéreis são desejadas. Preparações isotônicas que, em geral, contêm conservantes adequados são utilizadas quando a administração intravenosa é desejada.

[000167] Para preparar uma composição farmacêutica da presente invenção, um composto preparado de acordo com quaisquer dos processos aqui descritos como o ingrediente ativo é intimamente misturado com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais, sendo que tal veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração (por exemplo, oral ou parenteral). Veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados são bem conhecidos na técnica. Descrições de alguns desses veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontradas em The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado pela Associação Farmacêutica Americana (American Pharmaceutical Association) e pela Sociedade Farmacêutica da Grã Bretanha (Pharmaceutical Society of Great Britain).

[000168] Métodos para a formulação de composições farmacêuticas foram descritos em numerosas publicações como Pharmaceutical

Dosage Forms: Tablets, Segunda Edição, Revisada e Expandida, Volumes 1 a 3, editado por Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1 e 2, editado por Avis et al.; e Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1 e 2, editado por Lieberman et al.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

[000169] Compostos desta invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições anteriormente mencionadas e de acordo com os regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento de distúrbios conforme descritos na presente invenção é necessário.

[000170] A dosagem diária pode variar em uma ampla gama de 0,01 a 1.000 mg por adulto humano por dia, ou qualquer faixa ali contida. Para administração oral, as composições são, de preferência, fornecidas sob a forma de tabletes contendo, 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 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem do paciente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é ordinariamente fornecida em um nível de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 300 mg/kg do peso corporal por dia, ou qualquer outra faixa ali contida, de preferência em um nível de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, ou qualquer faixa ali contida. Mais preferencialmente, a faixa é de cerca de 0,01 a cerca de 50,0 mg/kg do peso corporal por dia, ou qualquer faixa ali contida, com mais preferência ainda, de cerca de 0,01 a cerca de 30,0 mg/kg do peso corporal por dia, ou qualquer faixa ali contida. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

[000171] Dosagens otimizadas a serem administradas podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica, e irão variar com o composto específico usado, o modo de administração, a

resistência da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados ao paciente particular sendo tratado, incluindo a idade do paciente, seu peso, sua dieta e o tempo de administração, irão resultar na necessidade de ajustar as dosagens.

[000172] O versado na técnica irá reconhecer que, tanto ensaios *in vivo* quanto *in vitro* que usem células e/ou modelos animais adequados, conhecidos e, em geral, aceitos prevêem a habilidade de um composto de teste de tratar ou evitar um dado distúrbio.

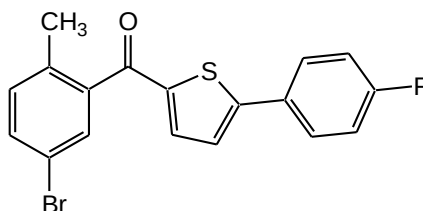
[000173] O versado na técnica irá adicionalmente reconhecer que ensaios clínicos humanos incluindo aqueles feitos pela primeira vez em seres humanos, os ensaios de faixa de dosagem e os ensaios de eficácia, em pacientes saudáveis e/ou aqueles que sofrem de um dado distúrbio, podem ser completados de acordo com métodos bem conhecidos nas técnicas clínica e médica.

[000174] Os exemplos a seguir são demonstrados para auxílio no entendimento da invenção, e não têm intenção e não devem ser interpretados para limitar em nenhum aspecto a invenção exposta nas reivindicações que seguem.

[000175] Nos exemplos a seguir, alguns produtos de síntese são listados como tendo sido isolados como um resíduo. Será compreendido pelo de habilidade comum na técnica que o termo "resíduo" não limita o estado físico no qual o produto foi isolado e pode incluir, por exemplo, um sólido, um óleo, uma espuma, uma goma, um xarope, e similares.

Exemplo 1

(5-Bromo-2-metil-fenil))-[5-(4-flúor-fenil)-tiofeno-2-il]-metanona

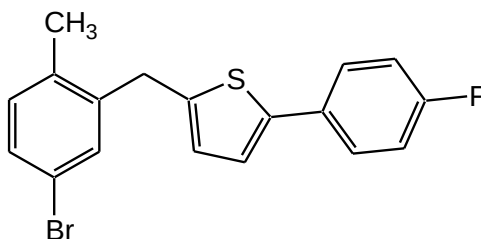


Etapas A:

[000176] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 250 ml foi carregado com 5-bromo-2-ácido metilbenzoico (22,5 g, 0,10 mol), CH_2Cl_2 (100 ml) e dimetilformamida (0,25 ml) em temperatura ambiente (20°C). Cloreto de oxalila (12 ml, 0,13 mol) foi adicionado de tal modo que a temperatura interna foi mantida abaixo de 25°C. Emissão de gás vigorosa foi observada. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente, sob argônio, então os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante (um composto de cloreto de ácido) foi dissolvido em DCM (50 ml) e colocado de lado sob uma atmosfera de nitrogênio.

Etapas B:

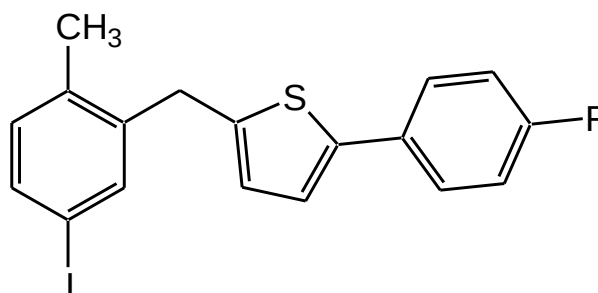
[000177] Em um frasco de fundo redondo de três gargalos separado de 500 ml foi adicionado AlCl_3 (15,0 g, 0,11 mol) e 100 ml de CH_2Cl_2 . A suspensão foi resfriada a -10°C em um banho de gelo, então 2-(4-fluorofenil)tiofeno (18,2 g, 0,10 mol) foi adicionado seguido de adição da mistura preparada como na ETAPA A acima. Após trinta minutos o banho de gelo foi removido e a mistura resultante agitada à temperatura ambiente por 2 a 3 h. A mistura resultante foi resfriada a -12°C e bruscamente arrefecida pela lenta adição de água (20 ml), seguida de HCl a 2N (20 ml) e heptano (100 ml). Um precipitado foi formado. A mistura resultante foi agitada por 1 a 2 h, então, filtrada para dar ao composto do título, como, por exemplo, um sólido amarelo.

Exemplo 22-(5-bromo-2-metilbenzil)-5-(4-fluorofenil)-tiofeno

[000178] Um frasco de fundo redondo de quatro gargalos de 3,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o exemplo 1 acima (119 g, 0,317 mol), trietilsilano (148 ml, 0,926 mol), diclorometano (700 ml) e acetonitrila (700 ml). A mistura resultante foi resfriada a -8°C em um banho de gelo, com agitação, então dietil eterato de trifluoreto de boro (115 ml, 0,915 mol) foi adicionado por gotejamento, já que a temperatura não excedeu 0°C. A mistura resultante foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura resultante estava concentrada sob pressão reduzida, diluída em álcool isopropílico (1,0 L), filtrada e lavada com água para produzir um sólido. A recristalização do sólido do álcool isopropílico produziu o composto do título, como um sólido amarelo.

Exemplo 3

2-(4-fluorofenil)-5-(5-iodo-2-metilbenzil)-tiofeno



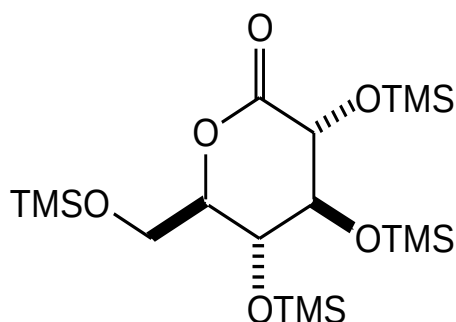
[000179] Um frasco de reação de quatro gargalos de 1,0 L foi carregado com o composto preparado como no Exemplo 2 acima (100 g, 276,80 mmols), iodeto de sódio (82 g, 553,59 mmols) e iodeto de cobre(I) (2,6 g, 13,84 mmols). A mistura resultante foi evacuada e purgada com argônio, então tratada com tolueno (261 ml), diglima (56 ml) e N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (2,7 ml, 27,68 mmols) e a mistura resultante aquecida até 110°C de um dia para o outro. Sob consumo de material de partida, a mistura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, então foi filtrada através de Celite®, lavada com EtOAc, e extraída com NH₄OH. A fase orgânica foi submetida a secagem (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para produzir um sólido. Os

sólidos foram filtrados e recristalizados de heptano para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (m.p. 107°C).

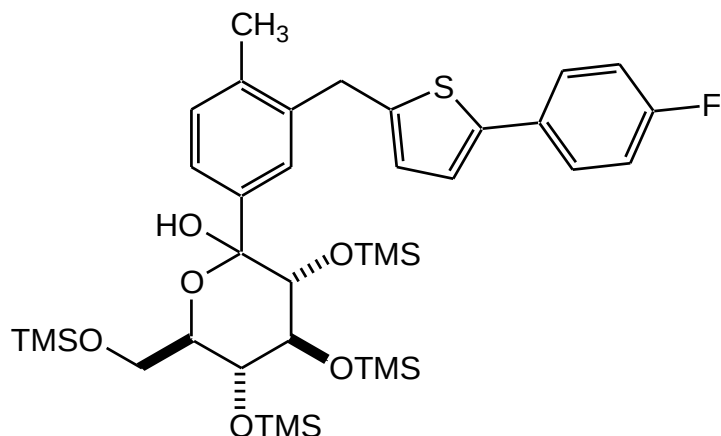
(Vide também, Klaper, A., Buchwald, S. L., "Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14844-14814).

Exemplo 4

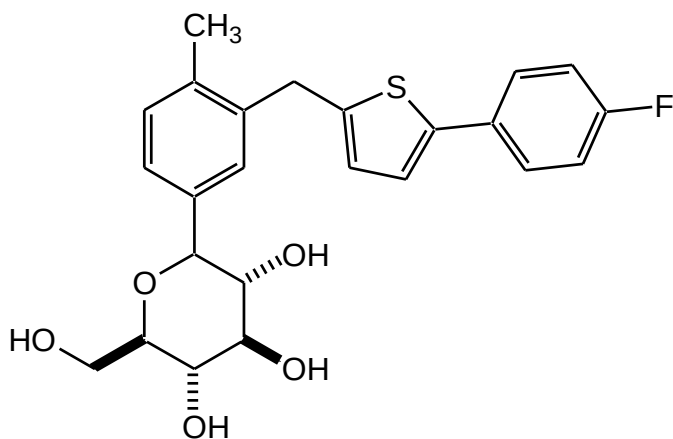
2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glicolactona



[000180] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 5,0 L foi carregado com gliconolactona (155,2 g, 0,871 mol) e 4-metilmorfolina (766 ml, 6,96 mols) em THF (1,55 L). Foi adicionado à mistura (-10°C) resfriada clorotrimetilsilano (660 ml, 5,21 mols) em uma taxa tal que a temperatura não excedeu 5°C. Após 1 hora a mistura de reação foi aquecida até cerca de 35 a 40°C por 5 horas, e então agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, sob argônio. A mistura resultante foi resfriada a -10°C e água (500 a 600 ml) foi vagarosamente adicionada até que nenhuma exoterma grave foi observada. A mistura resultante foi diluída com 4,0 L de água e 2,5 L de heptano. As camadas foram separadas e a fase orgânica lavada com fosfato de sódio monobásico aquoso (1,5 L), água (1,0 L) e salmoura (1,0 L). A camada orgânica foi submetida à secagem através de sulfato de magnésio, então foi concentrada sob vácuo para produzir o composto titular, como um líquido amarelo claro.

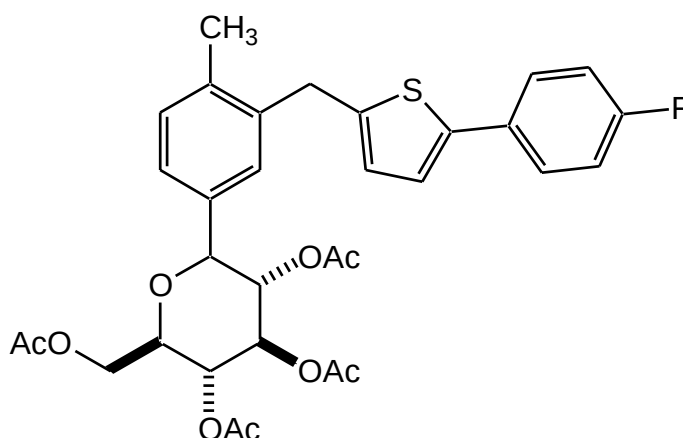
Exemplo 5

[000181] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 2,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 3 acima, (100 g, 232,68 mmols), o composto, preparado conforme o Exemplo 4 acima (141 g, 302,49 mmols) e tetra-hidrofurano (750 ml). Mediante resfriamento da mistura resultante a cerca de -40°C , (trimetilsilil)metil lítio a 1,0 M em hexano (489 ml, 489 mmols) foi carregado à mistura com o uso de um funil de adição, com a temperatura interna mantida a menos que ou igual a cerca de -40°C . Após a adição estar terminada, a reação foi bruscamente arrefecida com NaHCO_3 (200 ml) e permitida a aquecer à temperatura ambiente. As fases foram separadas, submetidas à secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para produzir o composto do título, como um óleo denso.

Exemplo 61-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benzeno

[000182] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 2,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 5 acima (232 g, 310 mmols) e dicloroetano (700 ml). A solução amarela resultante foi resfriada a -30°C em um banho de gelo, com agitação. Trietilsilano (132 ml, 826 mmols) foi adicionado seguido de uma adição lenta (1,75 h) de dietil eterato de trifluoreto de boro (95,0 ml, 756 mmols) de modo que a temperatura não excedesse -20°C . Aproximadamente 30 minutos depois da adição ter terminado, o banho de gelo foi removido e a mistura amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente, sob argônio, por 1,0 a 1,5 hora. Mediante a reação terminada, a mistura resultante foi derramada em água fria (800 ml). Acetato de etila (300 ml) foi adicionado e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato, submetida à secagem através de sulfato de sódio e concentrada para produzir o composto do título como uma espuma verde.

Exemplo 7

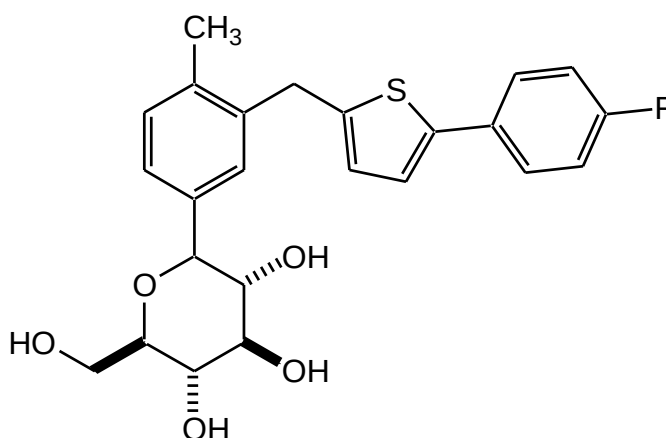


[000183] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 2,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 6 acima, (119 g, 0,25 mol), 4-metilmorfolina (145 ml, 1,30 mol), DMAP (3,25 g, 0,026 mol) e 1,0 L de THF. A mistura resultante verde clara foi resfriada para -10°C em um banho de gelo, com agitação, e então anidrido acético (125 ml, 1,30 mol) foi adicionado por gotejamento, de

modo que a temperatura não excedesse 0°C. O banho de gelo foi removido 15 minutos após da adição ter terminado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,0 hora, e então concentrada sob pressão reduzida a 30 a 35°C para remover a maioria do solvente. A mistura resultante foi diluída com 10% ácido fosfórico (~300 ml), que resultou na formação de um precipitado cor de creme. A mistura resultante foi dissolvida em uma mistura de acetato de etila (600 a 800 ml), THF (200 a 300 ml) e tolueno (200 a 300 ml). Uma vez que a solução completa foi obtida, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato saturada e salmoura, e então foi submetida à secagem e concentrada para produzir um resíduo denso. Metanol foi adicionado ao resíduo fazendo um sólido esbranquiçado precipitar da solução. A pasta fluida foi agitada por 30 minutos, então foi filtrada para produzir o composto do título, como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 8

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benzeno

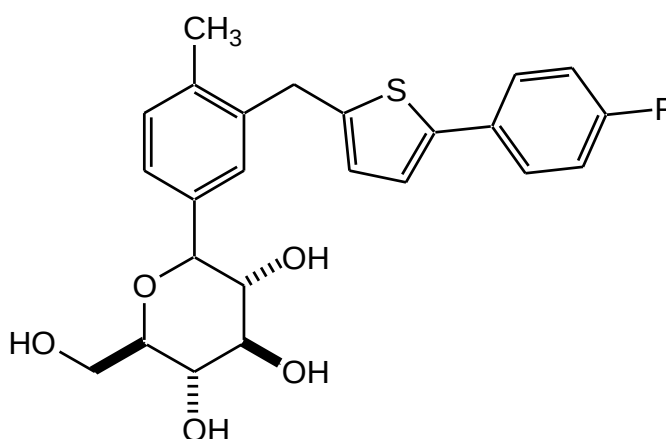


[000184] Um frasco foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 7 acima, (185 g, 302 mmols) em THF (820 ml) e MeOH (1,23 L). À suspensão agitada foi adicionada uma solução de monohidrato de hidróxido de lítio (6,33 g, 147 mmols) em água (410 ml). Após a agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente, os voláteis foram removidos e o resíduo resultante diluído com acetato de

etila (500 a 600 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (250 ml), submetida a secagem em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título como uma espuma quebradiça.

Exemplo 9

Cristalização de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienil-metil)benzeno



[000185] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 1,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 8 acima (96,9 g, 217 mmols), água (6,0 ml, 333 mmols) e acetato de etila (275 ml). A solução resultante foi aquecida para 35°C, com agitação, sob argônio. Heptano foi adicionado por gotejamento até que a solução se tornou nebulosa (155 ml de heptano), seguido de adição de 14,2 g de cristais de semente. Após agitar por 1,5 a 2,0 horas a 35°C, heptano adicional (30 ml, para um total de 185 ml) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos e mais do que filtrada. A torta do filtro foi lavada com cerca de 56% de acetato de etila/heptano (50 ml) e submetida à secagem para produzir o composto do título como um sólido cristalino macio e esbranquiçado.

[000186] Os procedimentos conforme descritos nos Exemplos 1 a 9 acima foram executados múltiplas vezes para produzir múltiplos lotes de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienil-metil)benz-

eno, o composto de fórmula (I-S). O ponto de fusão, espectro de massa e os espectros ¹ HRMN, como medido para uma amostra representativa do composto de fórmula (I- S) (preparado de acordo com os procedimentos nos Exemplos de 1 a 9) são os seguintes:

Ponto de fusão: 106 a 107°C;

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

¹H RMN (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 a 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 a 7,60 (m, 2H).

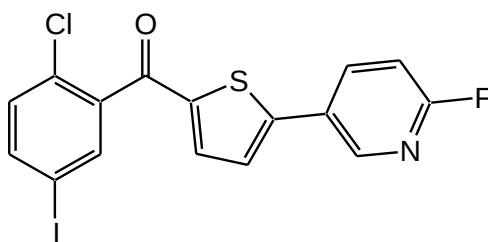
[000187] Uma amostra representativa da forma cristalina do composto de fórmula (I-S), isolada conforme descrito no Exemplo 9 acima, foi caracterizada quanto a sua difração de raios X de pó, (cujo exemplo representativo é mostrado na figura 1) utilizando um difratômetro com o uso de radiação CuK_α 30 mA, 40KV; fenda de divergência 1/12°, fenda de recepção 0,2; varredura de 4 a 35° 2θ com taxa de varredura de 0,016° 2θ/segundo; e com o uso de um suporte para amostra de alumínio.

[000188] A forma cristalina do composto de fórmula (I-S) pode ser caracterizada por seus picos de XRD do pó, (de preferência, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa maior do que cerca de 10%, com mais preferência, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa maior do que cerca de 25%, com mais preferência ainda, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa maior do que cerca de 35%, com mais preferência ainda, por seus picos XRD de pó com uma intensidade relativa maior do que cerca de 50%), como apresentados na lista na tabela 1 abaixo.

Tabela 1**Picos de XRD de pó da Forma Cristalina do Composto de Fórmula (I-S)**

Posição (2° teta)	espaçamento-d (Å)	Intensidade 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

Exemplo 10**(2-cloro-5-iodofenil)-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-tiofen-2-il]-metanona**



Etapa A:

[000189] Um frasco de fundo redondo de quatro gargalos de 5,0 L foi carregado com ácido 2-cloro-5-iodobenzoico (470,8 g, 1,66 mol), CH_2Cl_2 (1,6 L) e dimetilformamida (5,0 ml, 0,03 mol) à temperatura ambiente (20°C). Cloreto de oxalila (170 ml, 1,94 mol) foi adicionado de modo que a temperatura interna foi mantida abaixo de 25°C. A adição foi levemente exotérmica; ocorreu emissão de gás vigorosa. A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, sob argônio, então, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante (um composto de cloreto de ácido) foi diluído com diclorometano (500 ml) e posto de lado sob uma atmosfera de nitrogênio.

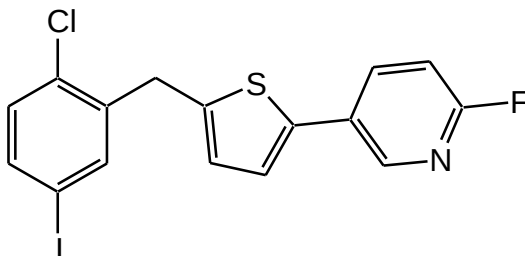
Etapa B:

[000190] Em um frasco de fundo redondo de três gargalos de 5,0 L separado, foi adicionado AlCl_3 (487,0 g, 3,65 mols) e 1,5 L de CH_2Cl_2 . À mistura resfriada (-12°C) foi adicionada 2-flúor-5-(2-tienil)piridina (299,0 g, 1,66 mol) seguido de adição da mistura preparada conforme a Etapa A acima. Após 20 minutos o banho de gelo foi removido e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente por 2 a 3 horas. Mediante conclusão da reação a mistura resultante foi resfriada até -12°C e bruscamente arrefecida pela lenta adição de água (400 a 500 ml) seguida de HCl a 2N (100 ml) e heptano (100 ml). A temperatura de reação não foi permitida exceder 32°C durante o arrefecimento com água. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, resultando na formação de um precipitado. A mistura resultante foi filtrada, lavada com água e submetida a secagem para

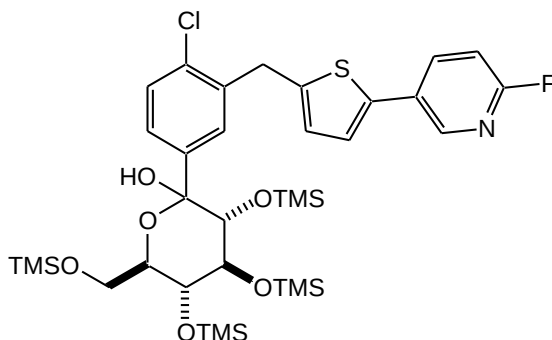
produzir um sólido. O sólido foi recristalizado de acetato de etila para produzir o composto do título como um sólido de cor dourada.

Exemplo 11

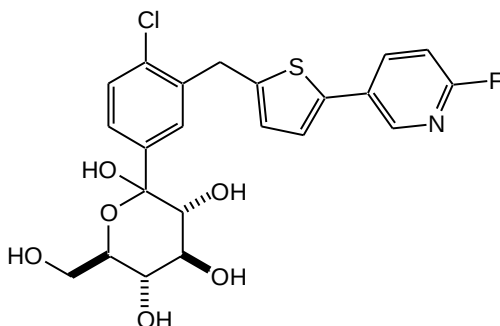
5-[5-(2-cloro-5-iodo-benzil)-tiofeno-2-il]-2-fluoropiridina



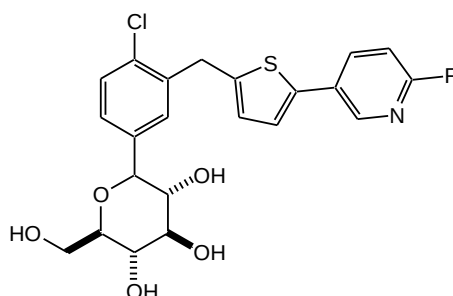
[000191] Um frasco de fundo redondo de quatro gargalos de 5,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 10 acima, (350 g, 0,787 mol), trietilsilano (650 ml, 4,07 mols) e acetonitrila (1,75 L). A mistura resultante foi aquecida até 30°C então dietil eterato de trifluoreto de boro (500 ml, 3,98 mols) foi adicionado, por gotejamento, de modo que a temperatura não excedesse 58°C. A agitação prosseguiu à temperatura ambiente. Mediante conclusão, a mistura resultante foi adicionada a uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (400 g em 2,0 L de água) resfriada a (5°C). A mistura aquosa foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e, então, diluída com acetato de etila (500 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com acetato de etila (2 x 400 ml). O combinado orgânico foi lavado com salmoura, submetido à secagem e concentrado para produzir um sólido marrom claro. O sólido foi dissolvido em tolueno quente (cerca de 1,5 a 1,75 L), tratado com sílica-gel (250 g), diluído com heptano (1,0 L), agitado por 30 a 40 minutos, então, filtrado a quente. O volume foi reduzido e heptano adicional adicionado. Um sólido precipitou da solução ao resfriar para a temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

Exemplo 12

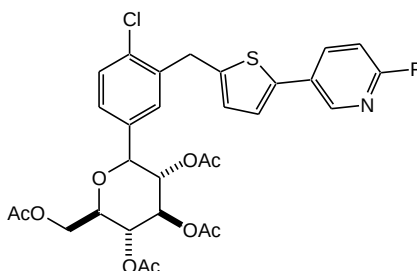
[000192] Um frasco de Erlenmeyer de 1L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 11 acima (94,4 g, 219,70 mmols), o composto preparado conforme o Exemplo 4 acima (102 g, 219,70 mmols) e tetra-hidrofurano (585 ml). A mistura resultante foi filtrada através de um funil de vidro sinterizado empacotado com Celite® e peneiras moleculares, 4AE (10 g) dentro de um frasco de fundo redondo de três gargalos de 2,0 L equipado com um agitador suspenso, uma tomada de nitrogênio, um termopar e um funil de adição com um adaptador de vácuo. A mistura resultante foi então resfriada até -70°C via gelo seco / banho de acetona. O funil de adição foi carregado com (trimetilsilil)metil lítio a 1,0 M em hexanos (450 ml; 450 mmols), com a temperatura interna mantida a menos de cerca de -60°C. Após a adição ser concluída, foi possível que a mistura resultante se aquecesse para -30°C, então fosse bruscamente arrefecida em uma mistura agitada de NaHCO₃ (400 ml, 50% saturada) em um funil separador de 2 L, diluída com heptano (200 ml) e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com água (20 ml), salmoura (50 ml) e então foi separada e submetida à secagem (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para produzir o composto titular como um óleo denso.

Exemplo 13

[000193] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 2L equipado com um banho de gelo, um funil de adição, um sensor de temperatura, uma tomada de nitrogênio e um agitador aéreo foi carregado com o produto preparado conforme o Exemplo 11 acima (100 g, 232,73 mmols) e o composto preparado conforme o Exemplo 4 acima (130,4 g, 325,8 mmols), seguido de adição de THF (660 ml). A mistura resultante foi, então, resfriada para -70°C via gelo seco e banho de acetona. O funil de adição foi carregado com trimetilsililmetil lítio (210 ml; 413,70 mmols), que foi adicionado à mistura de reação lentamente, de modo que mantivesse uma temperatura interna de menos de cerca de -70°C. Após a adição, permitiu-se que a mistura resultante agitasse por mais 20 minutos. Foi adicionado gradualmente à mistura resultante, via funil de adição, 2M HCl (250 ml; 500,00 mmols). Permitiu-se, então, que a mistura resultante fosse aquecida para temperatura ambiente, e então transferida para um funil separador e extraída com acetato de etila (2 x 200 ml). A fase orgânica foi separada e submetida à secagem (MgSO₄), e a mistura resultante filtrada e concentrada para produzir o composto do título como óleo denso.

Exemplo 14

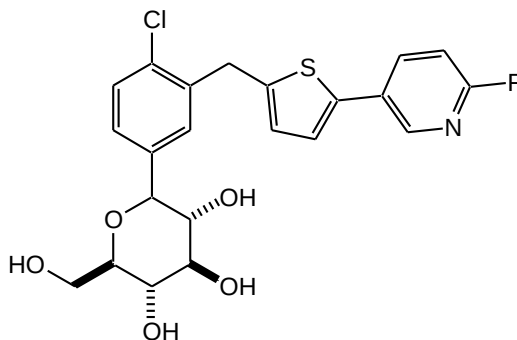
[000194] Um frasco de fundo redondo de quatro gargalos de 3,0 L foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 13 acima, (112 g, 0,23 mol) e acetonitrila (1,0 L). A mistura resultante foi resfriada para -20°C em um banho de gelo, com agitação. Trietilsilano (185 ml, 1,16 mol) foi adicionado, seguido de uma lenta adição de dietil eterato de trifluoreto de boro (150 ml, 1,20 mol) de modo que a temperatura foi mantida a -20°C. Após a adição estar completa, permitiu-se que a mistura resultante laranja escuro fosse lentamente aquecida para 0°C. Mediante conclusão, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (200 g em 500 ml de água destilada) foi adicionada à mistura resultante e as camadas separadas. A camada orgânica foi concentrada para remover a maior parte da acetonitrila então diluída com acetato de etila (350 ml). A camada aquosa foi saturada com cloreto de sódio então extraída com acetato de etila (350 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada (100 ml), submetida a secagem com sulfato de sódio (135 g) e concentrada para produzir o composto do título como uma espuma de cor amarelada.

Exemplo 15

[000195] Um frasco de fundo redondo de três gargalos de 500 ml foi carregado com o composto preparado conforme o Exemplo 14 acima (23,56 g, 50,0 mmols), 4-metilmorfolina (27,5 ml, 250 mmols) e DMAP (0,60 g, 4,86 mmol) em THF (160 ml). A mistura resultante amarela foi resfriada para -10°C em um banho de gelo, com agitação, então, anidrido acético (23,6 ml, 250 mmols) foi adicionado por gotejamento, de modo que a temperatura não excedesse 0°C. O banho de gelo foi removido 15 minutos após a adição ser concluída. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora, então concentrada sob pressão reduzida a cerca de 30 a 35°C para remover a maior parte do solvente. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (100 a 150 ml) e diluído com 1N HCl (100 a 150 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com 100 ml, cada, de água, uma solução saturada de bicarbonato e salmoura, então submetida à secagem e concentrada para produzir um sólido úmido. O sólido foi recristalizado de metanol quente (300 a 425 ml) para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 16

1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-(5-(6-fluoropirid-3-il)-2-tienilmetil)benzeno



[000196] Um frasco de fundo redondo com um gargalo de 250 ml foi carregado com o composto preparado como no Exemplo 15 acima (8,52 g, 13,4 mmols) em THF (50 ml) e metanol (50 ml). À suspensão

agitada foi adicionado hidróxido de sódio a 3N (1,2 ml, 3,60 mmols). A mistura resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos e o resíduo resultante foi diluído com acetato de etila (50 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, submetida à secagem através de sulfato de sódio, filtrada e concentrada até metade do volume, produzindo um precipitado sólido. O composto do título foi isolado através de filtração, como um sólido de cor creme.

[000197] O ponto de fusão, o espectro de massa e os espectros de ^1H RMN, conforme medido para uma amostra representativa do composto da fórmula (I-K) (preparada de acordo com os procedimentos, conforme descrito nos Exemplos acima) são os seguintes:

Ponto de fusão: 130 a 132°C;

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

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 3,05 a 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 a 7,48 (m, 3H), 8,17 (ddd, 1H, $J = 16,2$ Hz, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 8,46 (s, 1H).

[000198] O composto da fórmula (I-K), preparado como, por exemplo, descrito no Exemplo 16 acima, pode ser caracterizado por seus picos de XRD do pó, (de preferência, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa de mais do que cerca de 10%, com mais preferência, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa de mais do que cerca de 25%, com mais preferência ainda, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa de mais do

que cerca de 35%, com mais preferência ainda, por seus picos de XRD do pó com uma intensidade relativa de mais do que cerca de 50%), conforme mencionados na tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Picos de XRD do Pó da Forma cristalina do Composto da Fórmula (I-K)

Posição (2° teta)	Espaçamento-d (Å)	Intensidade 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
32,22	2,78	34

Posição (2° teta)	Espaçamento-d (Å)	Intensidade relativa (%)
33,40	2,68	19
33,76	2,65	29
35,36	2,54	25
37,82	2,38	29

Exemplo 17**Cristalização de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno**

[000199] 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno(espuma, 23,1 g; preparado conforme descrito na publicação de PCT WO 2005/012326) foi dissolvido em acetato de etila (345 ml) e ao mesmo foi adicionada uma semente da forma cristalina de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno. A mistura foi refluxada por 30 minutos e, então, agitada a 50°C por 14 horas. Após ser resfriado até a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila (100 ml) e submetido à secagem para produzir 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno cristalino (20,34 g), como cristais incolores.

mp 131 a 134°C

[000200] Análise Elementar Calculada para C₂₂H₂₁ClFNO₅S: C, 56,71; H, 4,54; N, 3,01; F, 4,08; Cl, 7,61; S, 6,88; Medida como: C, 56,59; H, 4,55; N, 3,01; F, 4,00; Cl, 7,60; S, 6,94.

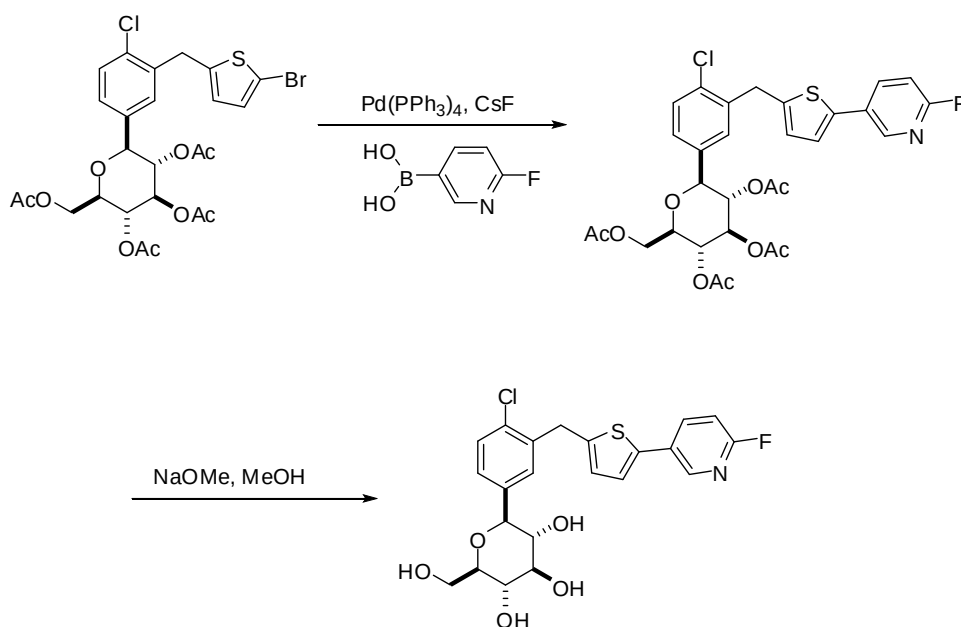
Exemplo 18**1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno**

[000201] A uma solução de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil)benzeno (9,64 g; preparada conforme descrito na publicação PCT WO 2005/012326) em uma mistura de metanol – tetra-hidrofurano (75 ml – 75 ml) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (28%, 0,09

ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio por 1,5 hora. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida e a esse foi adicionado salmoura (200 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (500 ml) e a camada orgânica foi submetida à secagem através de sulfato de magnésio. Após serem tratados com carvão ativado, os materiais insolúveis foram removidos por filtração e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (60 ml) e ao mesmo foi adicionada uma semente do cristalino de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno. A mistura foi agitada a 50°C por 2,5 horas, refluxada por 45 minutos e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Os cristais de precipitado foram triturados e a mistura foi agitada novamente a 50°C por 30 minutos, refluxada por 45 minutos e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Os cristais precipitados foram coletados, lavados com acetato de etila (40 ml) duas vezes e submetidos à secagem para produzir cristalino incolor de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno (5,59 g).

mp 131 a 133°C.

Exemplo 19: exemplo de referência A



Etapa (1): preparação de 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil)benzeno [000202] Uma suspensão de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-(5-bromo-2-tienilmetil)benzeno (13,5 g; preparado conforme descrito na publicação PCT WO 2005/012326), ácido 2-fluoropiridina-5-borônico (Frontier Scientific, 4,63 g), fluoreto de cério (19,96 g) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (2,53 g) em 1,2-dimetoxietano (200 ml) foi refluxada por 1,5 hora. A mistura de reação foi escoada para o interior de uma solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, submetida à secagem através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a mistura foi tratada com carvão ativado e filtrada através do bloco de sílica-gel tratado com aminossilano (27 ml). O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna rápida de sílica-gel (hexano : acetato de etila : diclorometano 2 : 1 : 1) e recristalizado a partir de metanol para produzir 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil)benzeno (8,33 g), como um cristal incolor.

mp 161 a 162°C

IV (Nujol) 1736, 1493, 1463, 1379, 1229, 1215 cm^{-1}

APCI-Massa m/Z 634/636 (M+H), 651/653 (M+NH₄)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,07 a 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 a 7,32 (m, 1H), 7,39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,44 a 7,48 (m, 2H), 8,14 a 8,18 (m, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H). Análise Calculada para C₃₀H₂₉ClFNO₉S: C, 56,83; H, 4,61; Cl, 5,59; F, 3,0; N, 2,21; S, 5,06.

Encontrou-se: C, 56,8; H, 4,47; Cl, 5,6; F, 2,91; N, 2,29; S, 4,93.

Etapa (2): preparação de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno

[000203] O composto preparado como na Etapa (1) acima (8,33 g) foi dissolvido em metanol (200 ml) – tetra-hidrofurano (100 ml), ao mesmo foi adicionado metóxido de sódio (28% de solução de metanol, 5 gotas) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (clorofórmio : metanol 100 : 0 – 88 : 12) e triturado com éter isopropílico– 2-propanol para produzir 1-(β-D-glicopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-flúor-3-piridil)-2-tienilmetil]benzeno (4,61 g), como um pó incolor.

APCI-Massa m/Z 466/468 (M+H), 483/485 (M+NH₄)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,07 a 3,27 (m, 4H), 3,38 a 3,49 (m, 1H), 3,67 a 3,80 (m, 1H), 4,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,27 (app d, J = 3,1Hz, 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 a 7,22 (m, 1H), 7,26 a 7,29 (m, 1H), 7,40 a 7,44 (m, 3H), 8,13 a 8,19 (m, 1H), 8,44 a 8,45 (m, 1H).

Exemplo 20

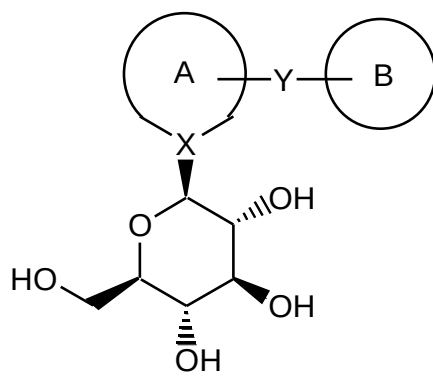
[000204] Como uma modalidade específica de uma composição oral, 100 mg do composto, preparado como no Exemplo 9, são formulados com lactose finamente dividida suficiente para fornecer uma quantidade total de 580 a 590 mg para preencher uma cápsula de gel dura de tamanho O.

[000205] Enquanto o relatório descritivo supracitado ensina os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos com o propósito de ilustração, será compreendido que a prática da invenção abrange todas as variações usuais, adaptações e/ou modificações contanto que estejam dentro escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula

(I)



em que o Anel A e o Anel B são um dentre os seguintes:

(1) Anel A é um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, e o Anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído ou um anel de benzeno opcionalmente substituído; ou

(2) o Anel A é um anel de benzeno opcionalmente substituído, e o Anel B é anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, ou um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído, sendo que Y é ligado ao anel heterocíclico do anel heterocíclico fundido; ou

(3) o Anel A é um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído, em que a porção de X-(açúcar) e porção – Y-(Anel B) estão no mesmo anel heterocíclico do anel heterobícíclico fundido, e o Anel B é um anel heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente substituído, um anel heterobícíclico fundido insaturado opcionalmente substituído, ou um anel de benzeno opcionalmente substituído;

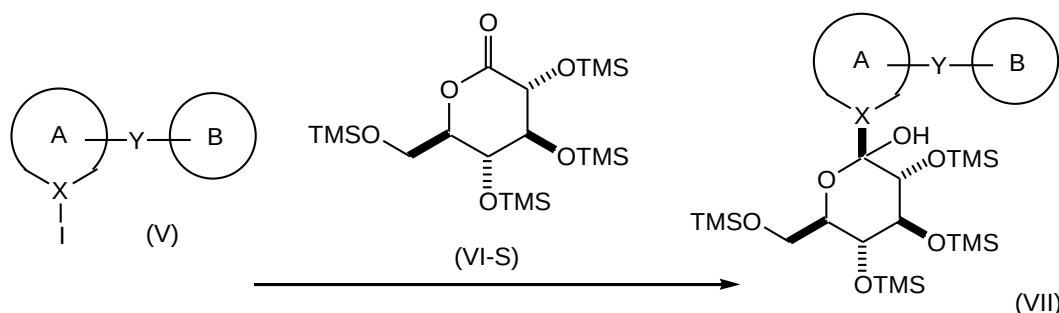
X é um átomo de carbono;

Y é $-(CH_2)_n-$; em que n é 1 ou 2;

desde que no Anel A, X faça parte de uma ligação insaturada;

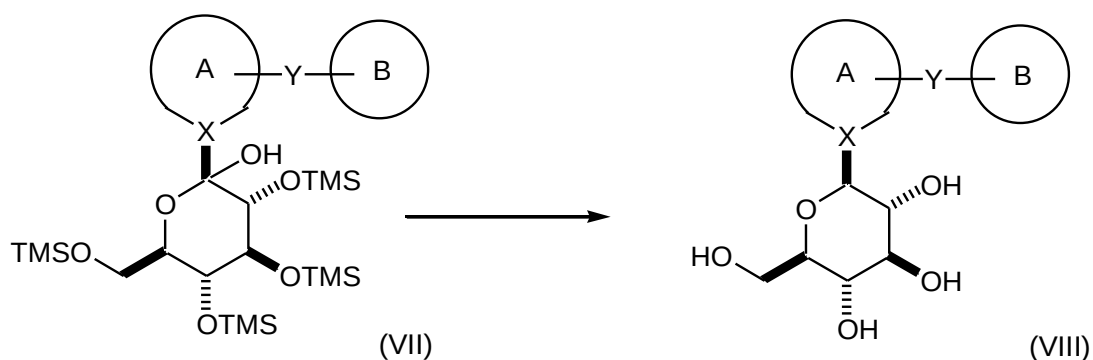
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

o dito processo caracterizado pelo fato de que compreende:

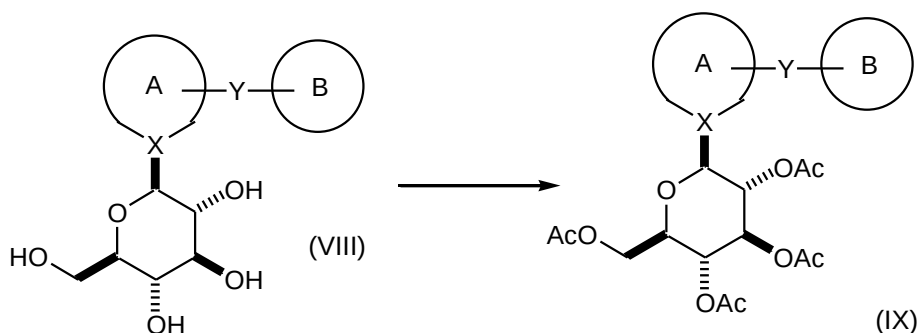


reagir um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI-S), na presença de um alquil lítio, em que o alquil lítio é selecionado do grupo consistindo em (trimetilsilil) metil lítio, 2,4,6-trimetilfenil lítio e (trietilsilil) metil lítio, em um solvente orgânico, a uma temperatura na faixa de 0°C a -78°C, para produzir o composto correspondente da fórmula (VII);

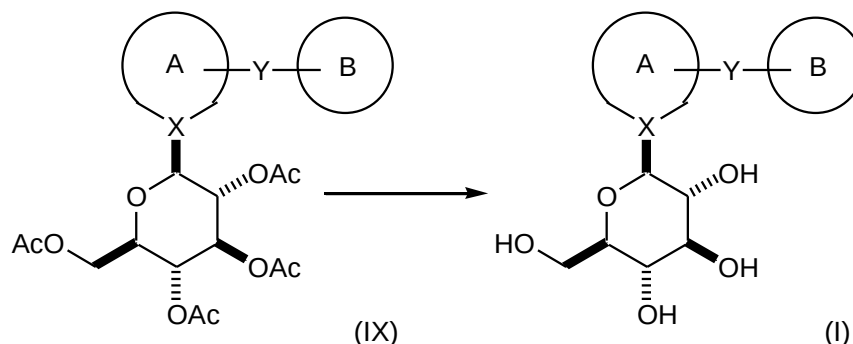
em que o alquil lítio é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (V) e do composto de fórmula (VI-S);



reagir o composto da fórmula (VII) com BF_3OEt_2 , na presença de um trialquilsilano, em um solvente orgânico, para produzir o composto correspondente da fórmula (VIII);



reagir o composto da fórmula (VIII) com anidrido acético ou cloreto de acetila, na presença de uma base orgânica, pura ou em um solvente orgânico, para produzir o composto correspondente da fórmula (IX); e



desproteger o composto da fórmula (IX) para produzir o composto correspondente da fórmula (I).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VI-S) está presente em uma quantidade na faixa de 1,0 a 1,25 equivalentes molares.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o alquil lítio é (trimetilsilil)metil) lítio e sendo que o alquil lítio está presente em uma quantidade na faixa de 2,0 a 2,5 equivalentes molares.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o BF_3OEt_2 está presente na quantidade na faixa de 2,0 a 6,0 equivalentes molares e em que o trialquilsilano é Et_3SiH e está presente na quantidade na faixa de 2,0 a 6,0 equivalentes molares.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a razão molar de BF_3OEt_2 : Et_3SiH é cerca de 1:1.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VIII) é reagido com anidrido acético e sendo que o anidrido acético está presente em uma

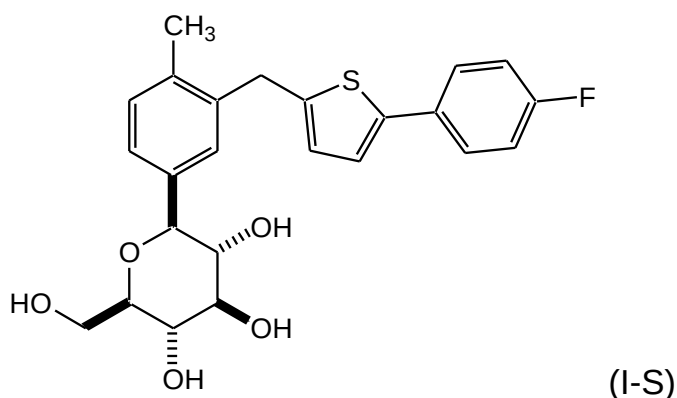
quantidade na faixa de 4,5 a 5,0 equivalentes molares.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a base orgânica é NMM.

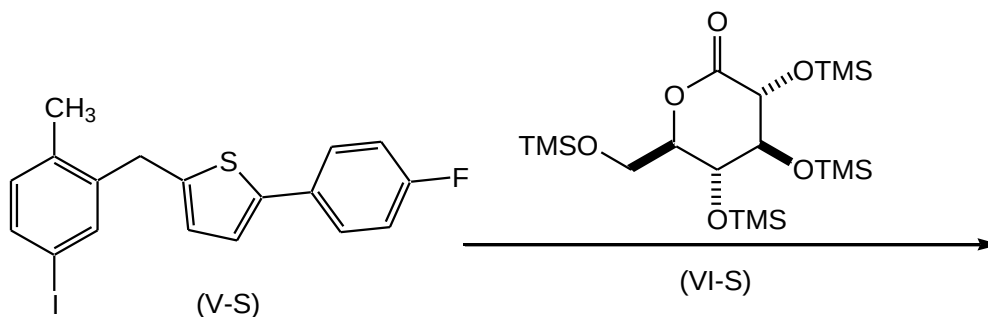
8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VIII) é reagido com anidrido acético na presença de uma quantidade catalítica de DMAP.

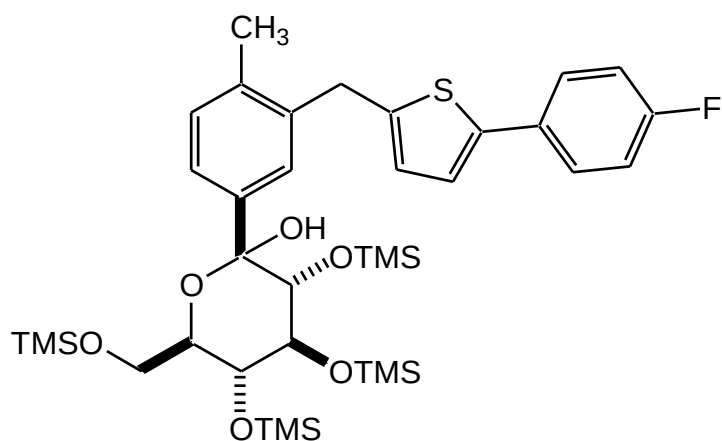
9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (IX) é desprotegido através da reação com uma base.

10. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I-S)



ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
caracterizado pelo fato de que compreende:

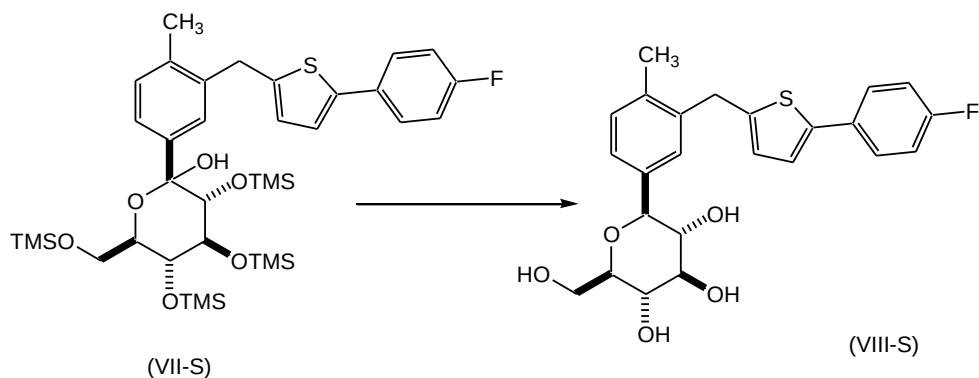




(VII-S)

reagir um composto da fórmula (V-S) com um composto da fórmula (VI-S), na presença de um alquil lítio, em que o alquil lítio é selecionado do grupo consistindo em (trimetilsilil) metil lítio, 2,4,6-trimetilfenil lítio e (triethylsilil) metil lítio, em um solvente orgânico, a uma temperatura na faixa de 0°C a -78°C, para produzir o composto correspondente da fórmula (VII-S);

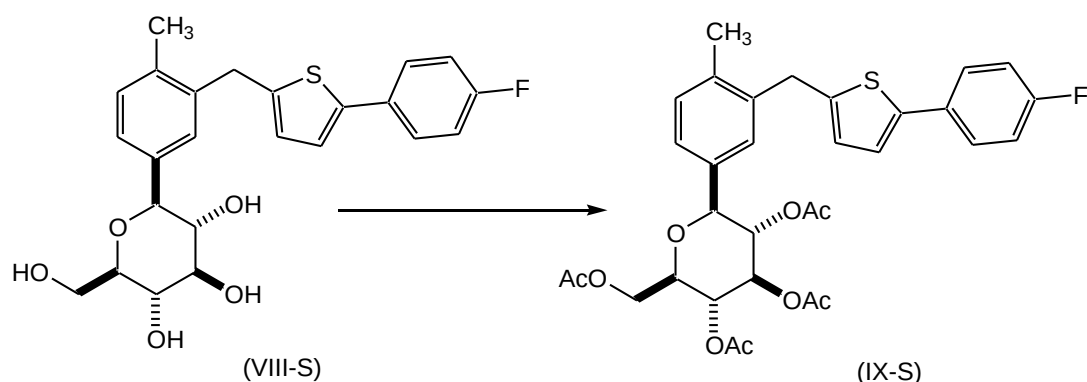
em que o alquil lítio é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (V-S) e do composto de fórmula (VI-S);



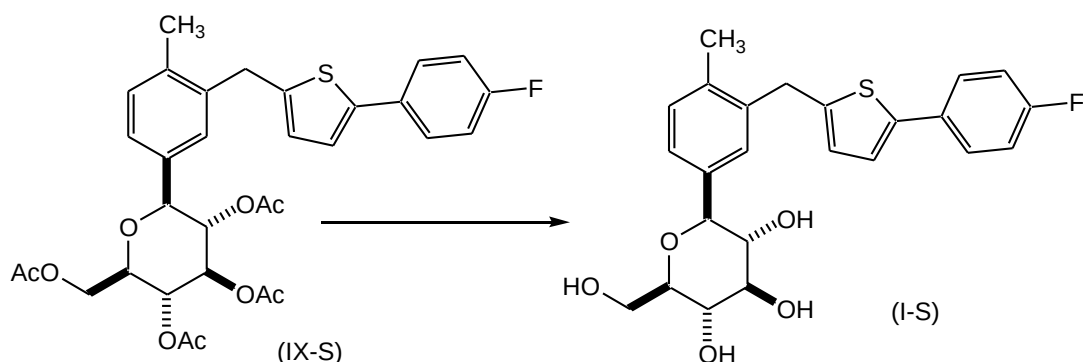
(VII-S)

(VIII-S)

reagir o composto da fórmula (VII-S) com BF_3OEt_2 , na presença de um trialquilsilano, em um solvente orgânico, para produzir o composto correspondente da fórmula (VIII-S);



reagir o composto da fórmula (VIII-S) com anidrido acético ou cloreto de acetila, na presença de uma base orgânica, puro ou em um solvente orgânico, para produzir o composto correspondente da fórmula (IX-S); e



desproteger o composto da fórmula (IX-S) para produzir o composto correspondente da fórmula (I-S).

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VI-S) está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 1,25 equivalente molar.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o alquil lítio é (trimetilsilil)metil lítio e sendo que o alquil lítio está presente em uma quantidade na faixa de 2,0 a 2,5 equivalentes molares.

13. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o BF_3OEt_2 está presente em uma quantidade na faixa de 2,0 a 6,0 equivalentes molares e em que o trialquilsilano é

Et_3SiH e está presente na quantidade na faixa de 2,0 a 6,0 equivalentes molares.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a razão molar de BF_3OEt_2 : Et_3SiH é cerca de 1:1.

15. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VIII-S) é reagido com anidrido acético e em que o anidrido acético está presente em uma quantidade na faixa de 4,5 a 5,0 equivalentes molares.

16. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a base orgânica é NMM.

17. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VIII-S) é reagido com anidrido acético na presença de uma quantidade catalítica de DMAP.

18. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (IX-S) é, adicionalmente, fluidificado em metanol e é filtrado.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (IX-S) é desprotegido através da reação com uma base.

20. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a recristalização do composto da fórmula (I-S) compreendendo:

(a) dissolver o composto da fórmula (I-S) em um solvente orgânico para produzir a mistura A;

(b) aquecer a mistura A a uma temperatura na faixa de 25°C a 45°C para produzir a mistura B;

(c) adicionar entre 1,0 e 2,0 equivalentes molares de água à mistura B para produzir a mistura C;

(d) adicionar heptano à mistura C para produzir uma

suspensão do composto da fórmula (I-S); e

(e) isolar o composto da fórmula (I-S).

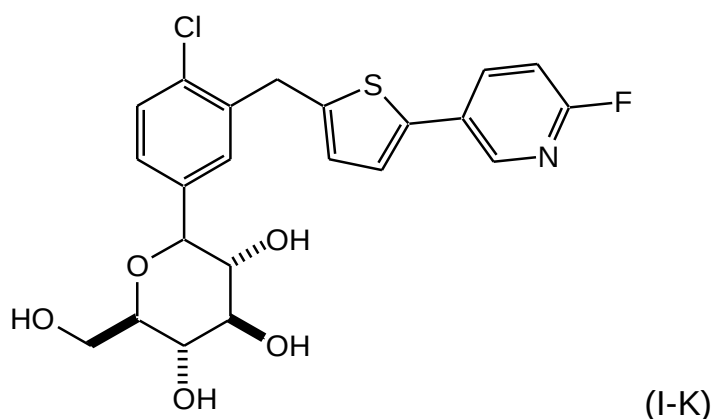
21. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico é acetato de etila.

22. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a mistura A é aquecida a uma temperatura na faixa de 30° a 35°C.

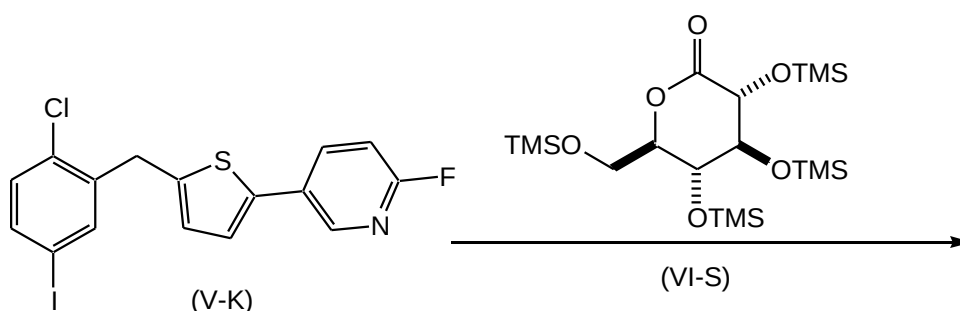
23. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que cerca de 1,5 equivalente molar de água é adicionado à mistura B.

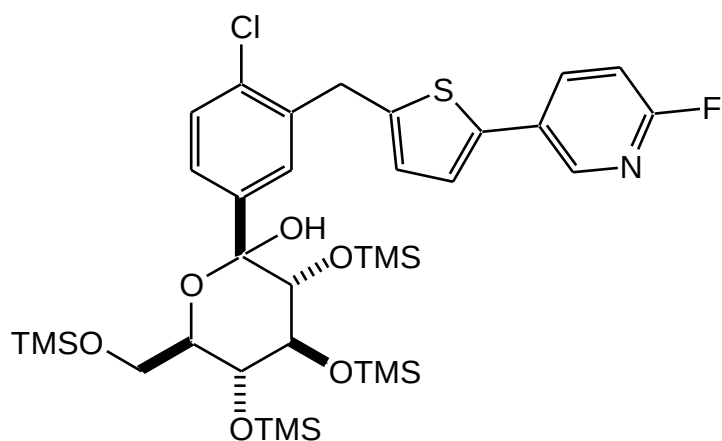
24. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que heptano é adicionado à mistura C em uma quantidade que produz uma razão final volume : volume de acetato de etila : heptano de cerca de 1,2 : 1,0.

25. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I-K)



ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
caracterizado pelo fato de que compreende:



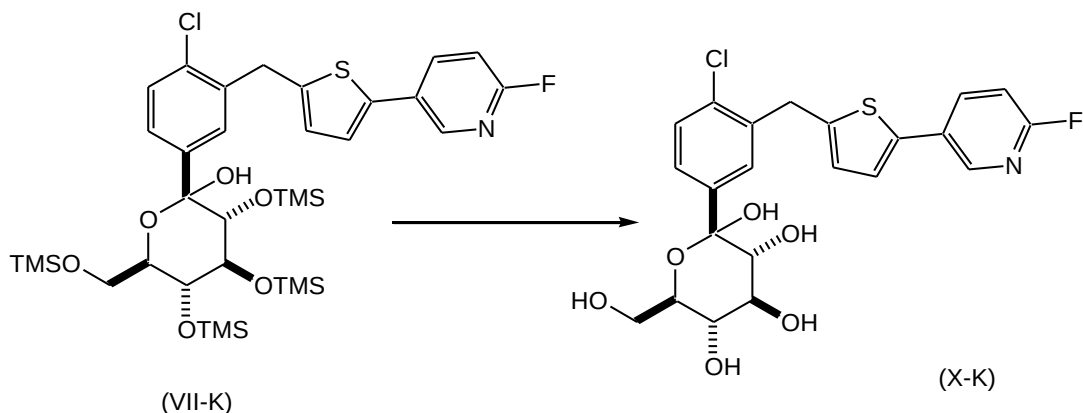


(VII-K)

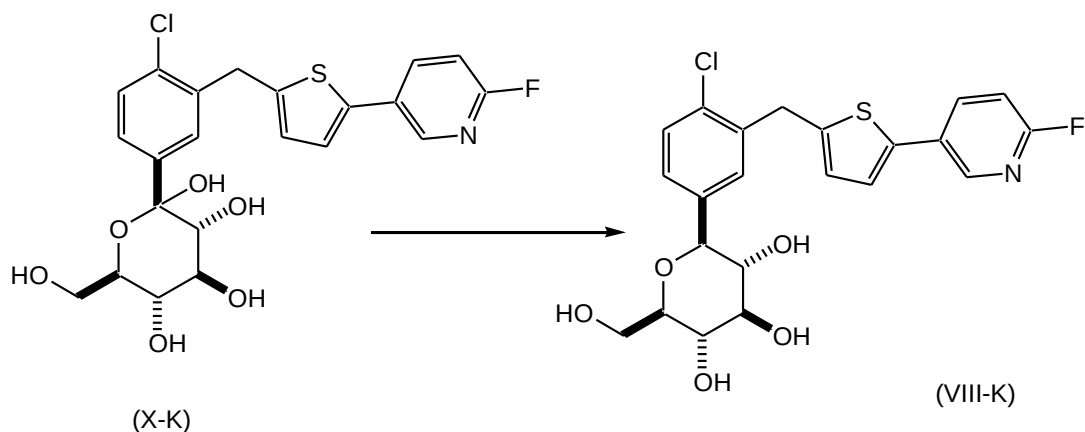
reagir um composto da fórmula (V-K) com um composto da fórmula (VI-S), na presença de um alquil lítio, em que o alquil lítio é selecionado do grupo consistindo em (trimetilsilil) metil lítio, 2,4,6-trimetilfenil lítio e (triethylsilil) metil lítio,

em um solvente orgânico, a uma temperatura na faixa de 0°C a -78°C, para produzir o composto correspondente da fórmula (VII-K);

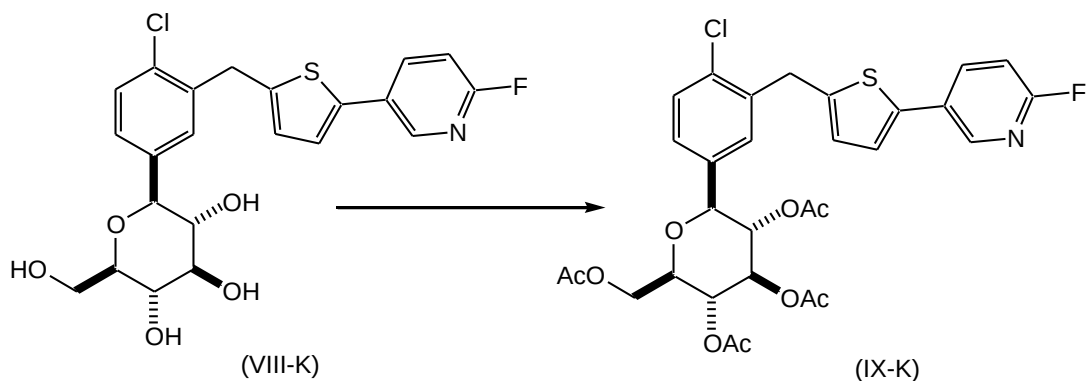
em que o alquil lítio é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (V-K) e do composto de fórmula (VI-S);



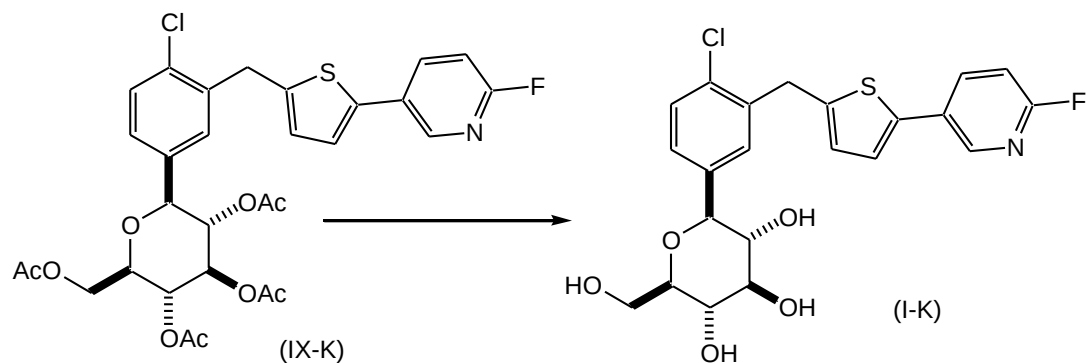
desproteger o composto da fórmula (VII-K) para produzir o composto correspondente da fórmula (X-K);



reagir o composto da fórmula (X-K) com BF_3OEt_2 , na presença de um trialquilsilano, em um solvente orgânico, para produzir o composto correspondente da fórmula (VIII-K);



reagir o composto da fórmula (VIII-K) com anidrido acético ou cloreto de acetila, na presença de uma base orgânica, puro ou em um solvente orgânico, para produzir o composto correspondente da fórmula (IX-K); e



desproteger o composto da fórmula (IX-K) para produzir o composto correspondente da fórmula (I-K).

26. Processo de acordo com a reivindicação 25,

caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VI-S) está presente em uma quantidade na faixa de 1,0 a 1,25 equivalente molar.

27. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o alquil lítio é (trimetilsilil)metil lítio e em que o alquil lítio está presente em uma quantidade na faixa de 2,0 a 2,5 equivalentes molares.

28. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o BF_3OEt_2 está presente em uma quantidade na faixa de 2,0 a 6,0 equivalentes molares e em que o trialquilsilano é Et_3SiH e está presente em uma quantidade na faixa de 2,0 a 6,0 equivalentes molares.

29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a razão molar de BF_3OEt_2 : Et_3SiH é de cerca de 1:1.

30. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VIII-K) é reagido com anidrido acético e em que o anidrido acético está presente em uma quantidade na faixa de 4,5 a 5,0 equivalentes molares.

31. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a base orgânica é NMM.

32. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VIII-K) é reagido com anidrido acético na presença de uma quantidade catalítica de DMAP.

33. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (IX-K) é desprotegido através da reação com uma base.

FIG. 1

Padrão de XRD representativo para a forma cristalina do composto da fórmula (I-S)

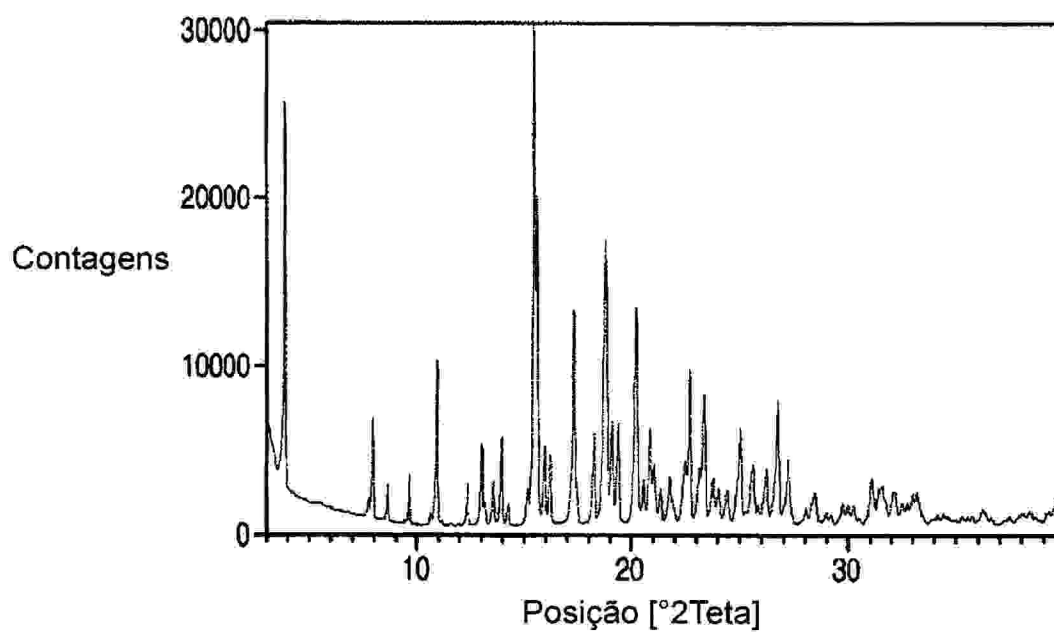


FIG. 2

Padrão de XRD representativo para a forma cristalina do composto da fórmula (I-K)

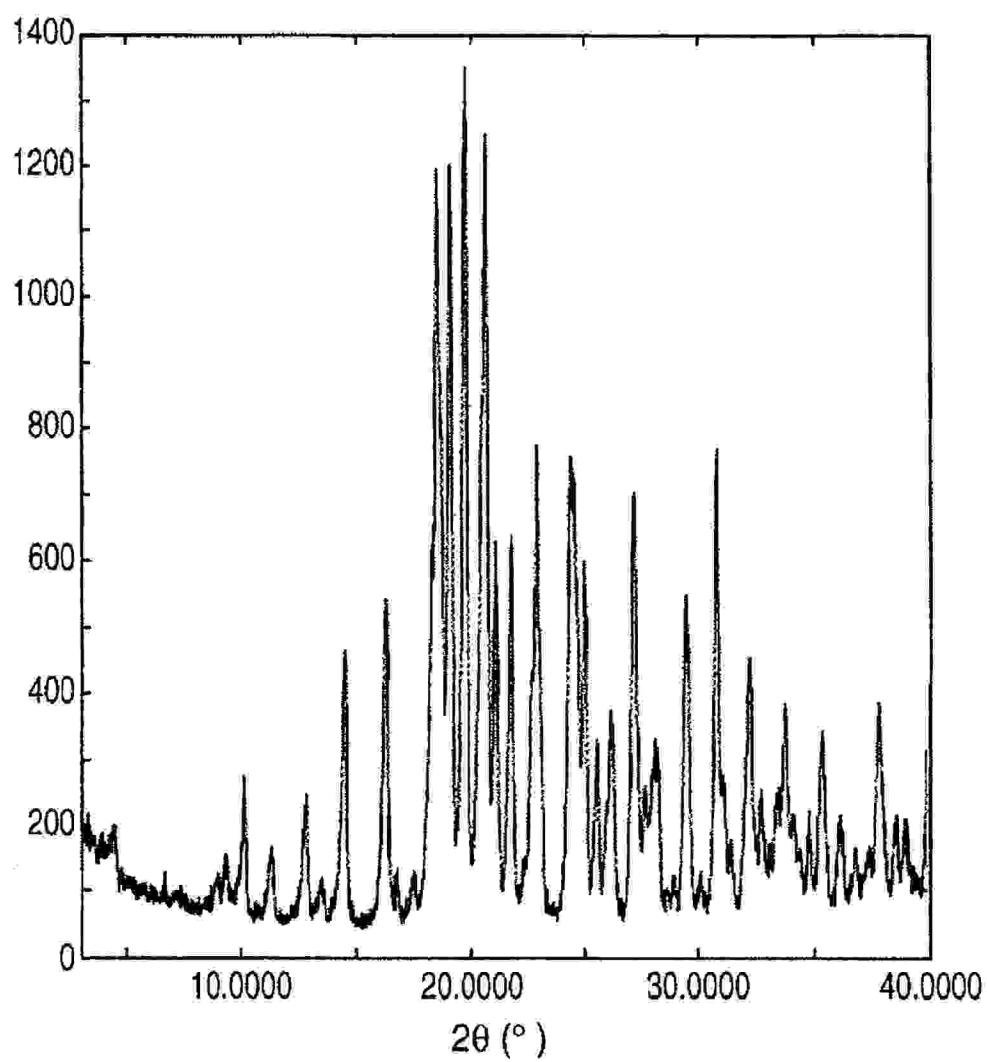


FIG. 3

Padrão de XRD representativo para a forma cristalina do composto da fórmula (I-K)

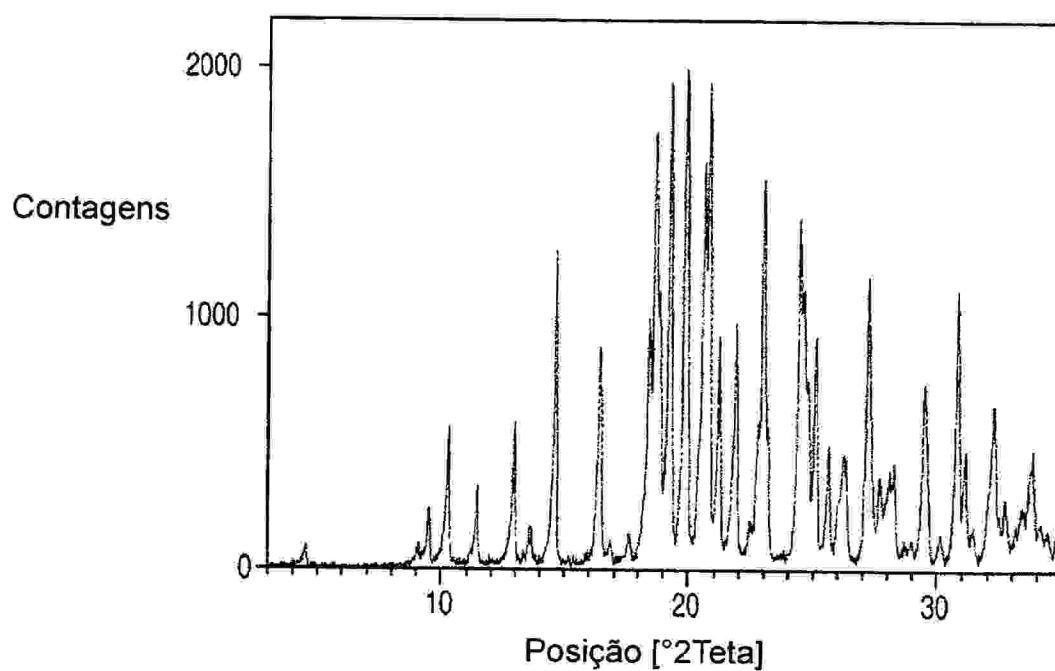


FIG. 4

Espectros de infravermelho representativos em
óleo mineral medidos para a forma cristalina
do composto da fórmula (I-K)

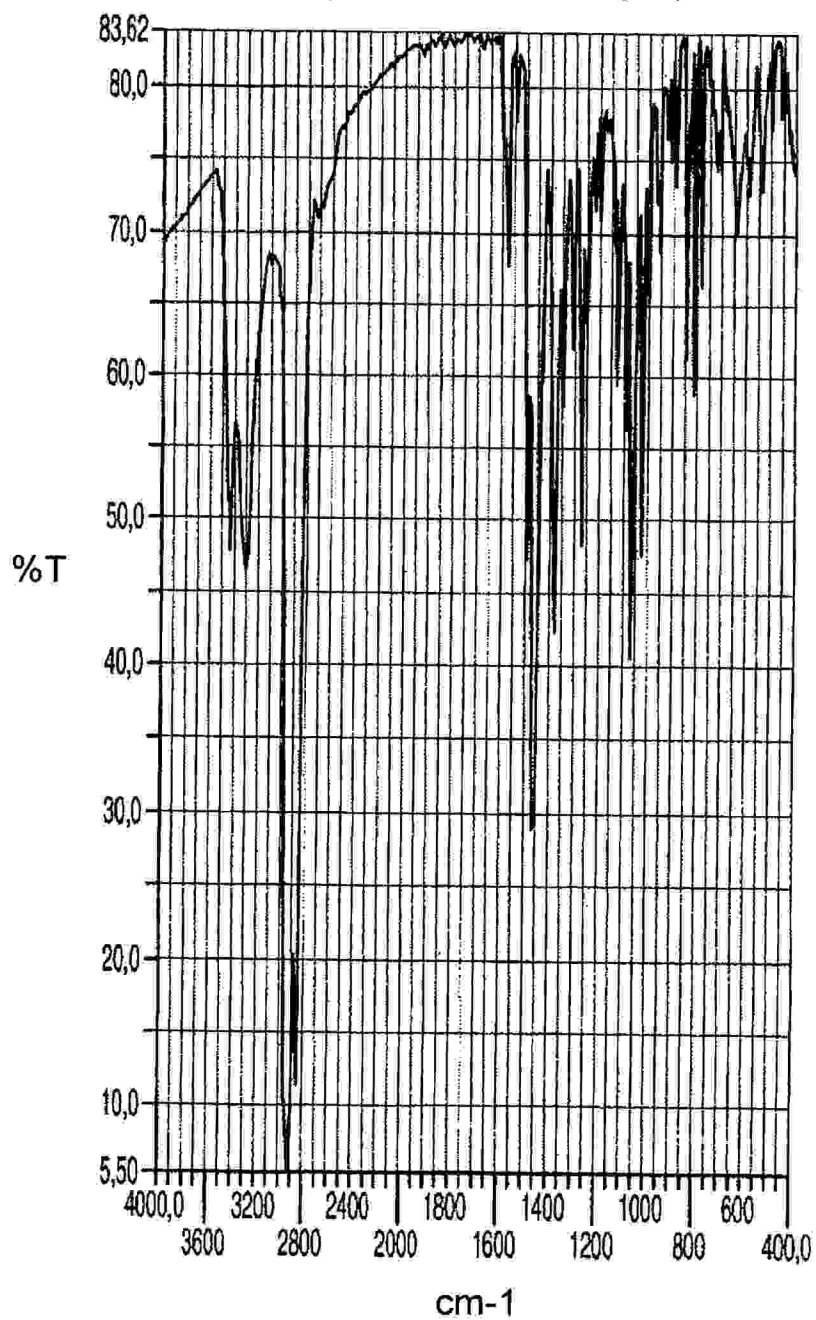


FIG. 5

Espectros de infravermelho representativos em óleo mineral medidos para a forma cristalina do composto da fórmula (I-K)

