



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 402 098**

⑮ Int. Cl.:  
**C07H 19/06**  
(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2004 PCT/JP2004/011312**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2005 WO05012326**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2004 E 04771314 (4)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **12.08.2020 EP 1651658**

---

④ Título: **Compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora frente a transportador dependiente de sodio**

⑩ Prioridad:

**01.08.2003 US 491534 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:

**09.06.2021**

⑦ Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (100.0%)  
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

⑦ Inventor/es:

**NOMURA, SUMIHIRO;  
KAWANISHI, EIJI y  
UETA, KIICHIRO**

⑦ Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

## DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora frente a transportador dependiente de sodio

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso que tiene una actividad inhibidora frente a transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) que está presente en el intestino o el riñón.

## 10 Técnica anterior

Aunque la terapia dietética y la terapia a base de ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus, cuando estas terapias no controlan suficientemente el estado de los pacientes, se usa adicionalmente insulina o un agente antidiabético oral. En la actualidad, se han usado como agentes antidiabéticos, compuestos de biguanida, 15 compuestos de sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a la insulina e inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen diversos efectos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de biguanida provocan acidosis láctica, los compuestos de sulfonilurea provocan hipoglucemias significativas, los agentes que mejoran la resistencia a la insulina provocan edema e insuficiencia cardiaca y los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa provocan distensión abdominal y diarrea. Debido a estas circunstancias, se ha deseado desarrollar 20 fármacos novedosos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tengan tales efectos secundarios.

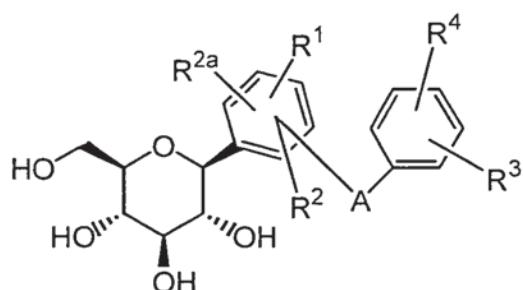
Recientemente, se ha notificado que la hiperglucemias participa en la aparición y el empeoramiento progresivo de diabetes mellitus, es decir, la teoría de la toxicidad inducida por glucosa. Concretamente, la hiperglucemias crónica conduce a la disminución de la secreción de insulina y, además, a la disminución de la sensibilidad a la insulina y como resultado, aumenta la concentración de glucosa en sangre de modo que la diabetes mellitus se agrava por sí misma [véase, Diabetologia, vol. 28, pág. 119 (1985); Diabetes Care, vol. 13, pág. 610 (1990), etc.]. Por tanto, al tratarse la hiperglucemias, se interrumpe el ciclo de agravamiento por sí mismo mencionado anteriormente de modo que se hace posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

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

35 40 Además, mediante el tratamiento de modelos animales diabéticos con agentes inhibidores de SGLT durante mucho tiempo, se mejoran la respuesta a la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales sin provocar ningún efecto adverso en el riñón ni desequilibrio en los niveles en sangre de electrolitos y como resultado, se previenen la aparición y el avance de nefropatía diabética y neuropatía diabética [véase, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, pág. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, pág. 578 (2001), etc.].

45 45 Según lo anterior, puede esperarse que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina disminuyendo la glucemias en pacientes diabéticos y previniendo, además, la aparición y el avance de diabetes mellitus y complicaciones diabéticas.

50 50 El documento WO 01/27128 da a conocer un compuesto de aril-C-glicósido que tiene la siguiente estructura.



55 Se da a conocer que este compuesto es útil en la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus, etc., como un inhibidor de SGLT.

En el documento GB 2 359 554 A, se dan a conocer C-glicósidos y preparaciones de los mismos como agentes antidiabéticos.

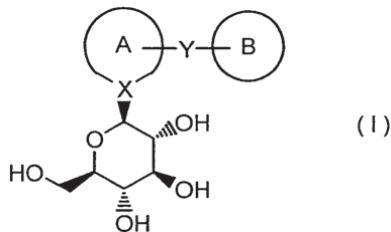
El documento US 2003/0114390 A1 describe C-aryl-glicósidos inhibidores de SGLT2.

5

Descripción de la invención

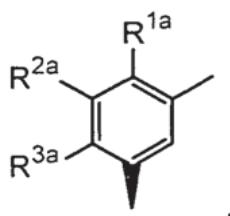
La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

10



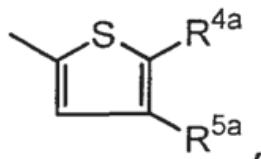
en la que:

15 el anillo A es



20 en el que R<sup>1a</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> son átomos de hidrógeno;

el anillo B es



25 en el que R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalcoxilo C<sub>1-6</sub> y un grupo mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; o un grupo heterociclico sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno;

30

X es un átomo de carbono; e

Y es -CH<sub>2</sub>-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

El compuesto de fórmula I muestra una actividad inhibidora, frente al transportador de glucosa dependiente de sodio que está presente en el intestino y el riñón de especies de mamíferos y es útil en el tratamiento de la diabetes mellitus o complicaciones diabéticas, tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cicatrización de heridas retardada.

40

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, en el presente documento, se ilustra el presente compuesto (I) en más detalle.

45 Las definiciones para cada término usadas en la descripción de la presente invención se indican a continuación.

“Átomo de halógeno” o “halo” significa cloro, bromo, flúor y yodo y son preferibles cloro y flúor.

“Grupo alquilo” significa una cadena hidrocarbonada saturada monovalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Es preferible el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es más preferible el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, grupo isobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo heptilo, grupo 4,4-dimetilpentilo, grupo octilo, grupo 2,2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede sustituirse opcional e independientemente con de 1 a 4 sustituyentes, tal como se indica más adelante, si es necesario.

"Heterociclico" significa un grupo monovalente del anillo heterocíclico monocíclico insaturado o del anillo heterobicíclico condensado insaturado mencionado anteriormente y un grupo monovalente de la versión saturada del anillo heterocíclico monocíclico insaturado o heterobicíclico condensado insaturado mencionado anteriormente. Si es necesario, el heterociclico puede sustituirse opcional e independientemente con de 1 a 4 sustituyentes, tal como se menciona más adelante.

“Grupo alcoxilo” significa los formados mediante la unión de un “grupo alquilo” a un átomo de oxígeno.

El sustituyente para cada grupo anterior incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo yodo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclico, un grupo alcoxilo, un grupo alqueniloxilo, un grupo alquiniloxilo, un grupo cicloalquilonoxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo cicloalquiniloxilo, un grupo ariloxilo, un grupo heterociclioxilo, un grupo alcanoílo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclicarbonilo, un grupo alcoxcarbonilo, un grupo alqueniloxcarbonilo, un grupo alquiniloxcarbonilo, un grupo cicloalquilonoxcarbonilo, un grupo cicloalqueniloxcarbonilo, un grupo cicloalquiniloxcarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterociclioxcarbonilo, un grupo alcanoioxilo, un grupo alquenilcarboniloxilo, un grupo alquinilcarboniloxilo, un grupo cicloalquilonoxcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo heterociclicarboniloxilo, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliiltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquiamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoílo, un grupo mono o dialquilcarbamooílo, un grupo mono o diarilcarbamooílo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicliulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicliulfonilo. Cada grupo, tal como se mencionó anteriormente, puede sustituirse opcionalmente con estos sustituyentes.

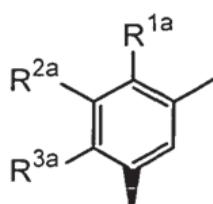
Además, términos, tales como un grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxilo, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo halofenilo o un grupo haloheterociclico, significan un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenilo o un grupo heterociclico (a continuación en el presente documento denominado un grupo alquilo, etc.) sustituido con uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferibles son un grupo alquilo, etc. sustituido con de 1 a 7 átomos de halógeno y los más preferibles son un grupo alquilo, etc. sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno. De manera similar, términos, tales como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxilo, un grupo hidroxialcoxilo inferior y un grupo hidroxifenilo, significan un grupo alquilo, etc., sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los preferibles son un grupo alquilo, etc., sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., sustituido con de 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, términos, tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxi inferior-alquilo, un grupo alcoxi-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo alcoxi inferior-alcoxilo, un grupo alcoxi-alcoxilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alcoxilo inferior, un grupo alcoxifenilo y un grupo alcoxi inferior-fenilo, significan un grupo alquilo, etc., sustituido con uno o más grupos alcoxilo. Los preferibles son un grupo alquilo, etc., sustituido con de 1 a 4 grupos alcoxilo y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., sustituido con de 1 a 2 grupos alcoxilo.

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

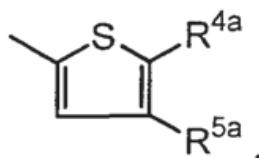
El compuesto de la presente invención también incluye una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el presente compuesto puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene uno cualquiera de los sustituyentes. Por tanto,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

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

El compuesto de fórmula I es un compuesto en el que el anillo A es



en el que R<sup>1a</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> son átomos de hidrógeno; el anillo B es

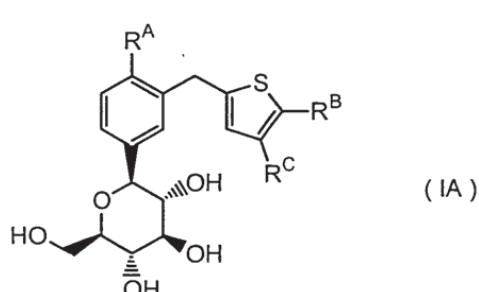


en el que R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalcoxilo C<sub>1-6</sub> y un grupo mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; o un grupo heterociclico sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno; X es un átomo de carbono; e Y es -CH<sub>2</sub>-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se prefiere un compuesto, en el que R<sup>4a</sup> es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>; o un grupo heterociclico opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>.

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



en la que R<sup>A</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-C6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-C6</sub>; R<sup>B</sup> es (1) un grupo fenilo

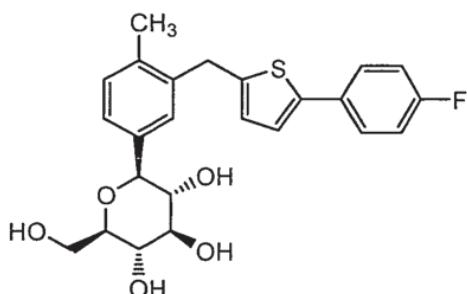
sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino; o (2) un grupo heterociclico sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>C</sup> es un átomo de hidrógeno.

5 Un grupo heterociclico preferido es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo y un grupo tetrazolilo.

10 El compuesto preferido de la presente invención puede seleccionarse del siguiente grupo:

10 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 15 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil]benceno;

20 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se prefiere el compuesto que tiene la siguiente estructura química:



25 El compuesto (I) de la presente invención muestra una excelente actividad inhibidora frente a transportador de glucosa dependiente de sodio y un excelente efecto de disminución de la glucemia. Por tanto, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.) o de complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética) o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia posprandial.

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

35 La dosificación del presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar según la vía de administración, edad, peso corporal, estado de un paciente, o tipo y gravedad de una enfermedad que va a tratarse y habitualmente está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg/día.

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

45 Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antihiperglucémicos que incluyen insulina, secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT y pueden usarse preferiblemente 1, 2, 3 o 4 de estos otros agentes antidiabéticos. Ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, agonistas de PPAR $\gamma$  (por ejemplo, compuestos de tiazolidindiona), agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$ , inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida y/o compuestos de nateglinida, e insulina, péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1), inhibidores de PTP1B, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, moduladores de RXR y/o inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa.

50 Los agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, un agente antibesidad, un agente

antihipertensor, un agente antiagregante plaquetario, un agente antiateroesclerótico y/o un agente hipolipemiant.

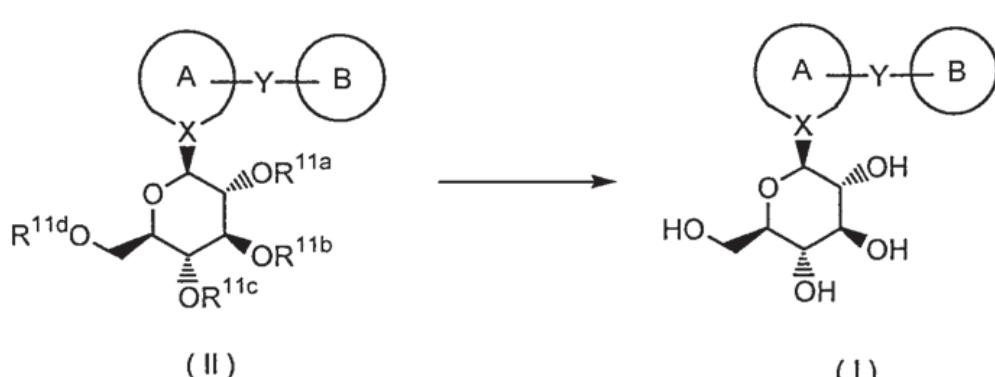
El inhibidor de SGLT de fórmula I puede usarse en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas, si es necesario. Estos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de PKC y/o inhibidores de ACE.

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

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

El presente compuesto de fórmula I puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

15



en el que  $R^{11a}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo y  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  y  $R^{11d}$  son cada uno independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo y otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

25 El compuesto de fórmula I puede prepararse desprotegiendo el compuesto de fórmula II.

30 En el compuesto de fórmula II, el grupo protector para el grupo hidroxilo puede ser cualquier grupo protector convencional y puede usarse un grupo bencilo, un grupo acetilo y un grupo alquilsililo, tal como un grupo trimetilsililo. Además, el grupo protector para el grupo hidroxilo puede formar acetal o sililacetal junto con grupos hidroxilo adyacentes. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen un grupo alquilideno, tal como un grupo isopropilideno, un grupo sec-butilideno, etc., un grupo bencilideno o un grupo dialquilsilileno, tal como grupo di-terc-butilsilileno, etc., que pueden formarse, por ejemplo, combinando  $R^{11c}$  y  $R^{11d}$  en el extremo terminal de los mismos.

35 La desprotección puede llevarse a cabo según el tipo de grupo protector que va a eliminarse, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales, tales como reducción, hidrólisis, tratamiento con ácido, tratamiento con fluoruro, etc.

40 Por ejemplo, cuando va a eliminarse un grupo bencilo, la desprotección puede llevarse a cabo mediante (1) reducción catalítica usando un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono, hidróxido de paladio) bajo atmósfera de hidrógeno en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo); (2) tratamiento con un agente desalquilante, tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, complejo de tricloruro de boro · sulfuro de dimetilo o yodotrimetilsilano en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano); o (3) tratamiento con un alquitiol inferior, tal como etanotiol en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano).

45 Cuando se elimina un grupo protector mediante hidrólisis, la hidrólisis puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula II con una base (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, agua, etc.).

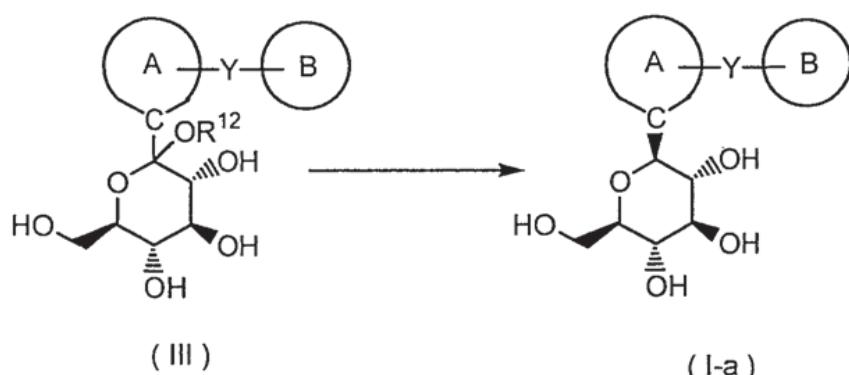
50 El tratamiento ácido puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula II con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, etc.).

En caso de tratamiento con fluoruro, este puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula II con un fluoruro (por ejemplo, fluoruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, ácido acético, un alcohol inferior (metanol, etanol, etc.), acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc.).

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo preferiblemente con enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de desde 0 °C hasta 50 °C, más preferiblemente a una temperatura de desde 0 °C hasta temperatura ambiente.

## Procedimiento 2

El compuesto de fórmula I en la que X es un átomo de carbono puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



en el que  $R^{12}$  es un grupo alquilo inferior y otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

20 El compuesto de fórmula I-a puede prepararse reduciendo el compuesto de fórmula III.

La reducción puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con un reactivo de silano, en presencia de un ácido, en un disolvente adecuado o en ausencia de un disolvente.

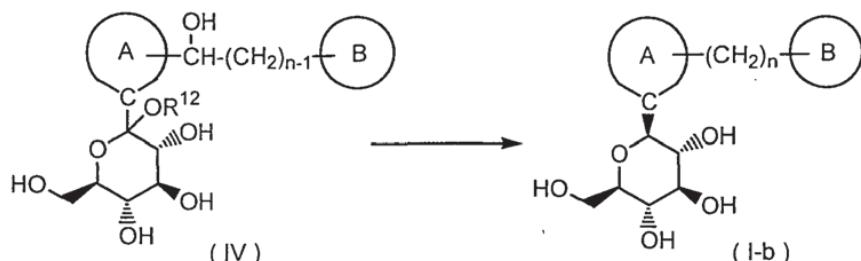
25 Como ácido puede usarse preferiblemente, por ejemplo, un ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, tetracloruro de titanio, etc. y un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.

Como reactivo de silano puede usarse preferiblemente, por ejemplo, un trialquilsilano, tal como trietilsilano, triisopropilsilano, etc.

Como disolvente, puede usarse cualquier tipo de disolvente siempre que no afecte a la reacción y puede usarse preferiblemente, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, o una mezcla de acetonitrilo/diclorometano.

35 Procedimiento 3

El compuesto de fórmula I en la que X es un átomo de carbono puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



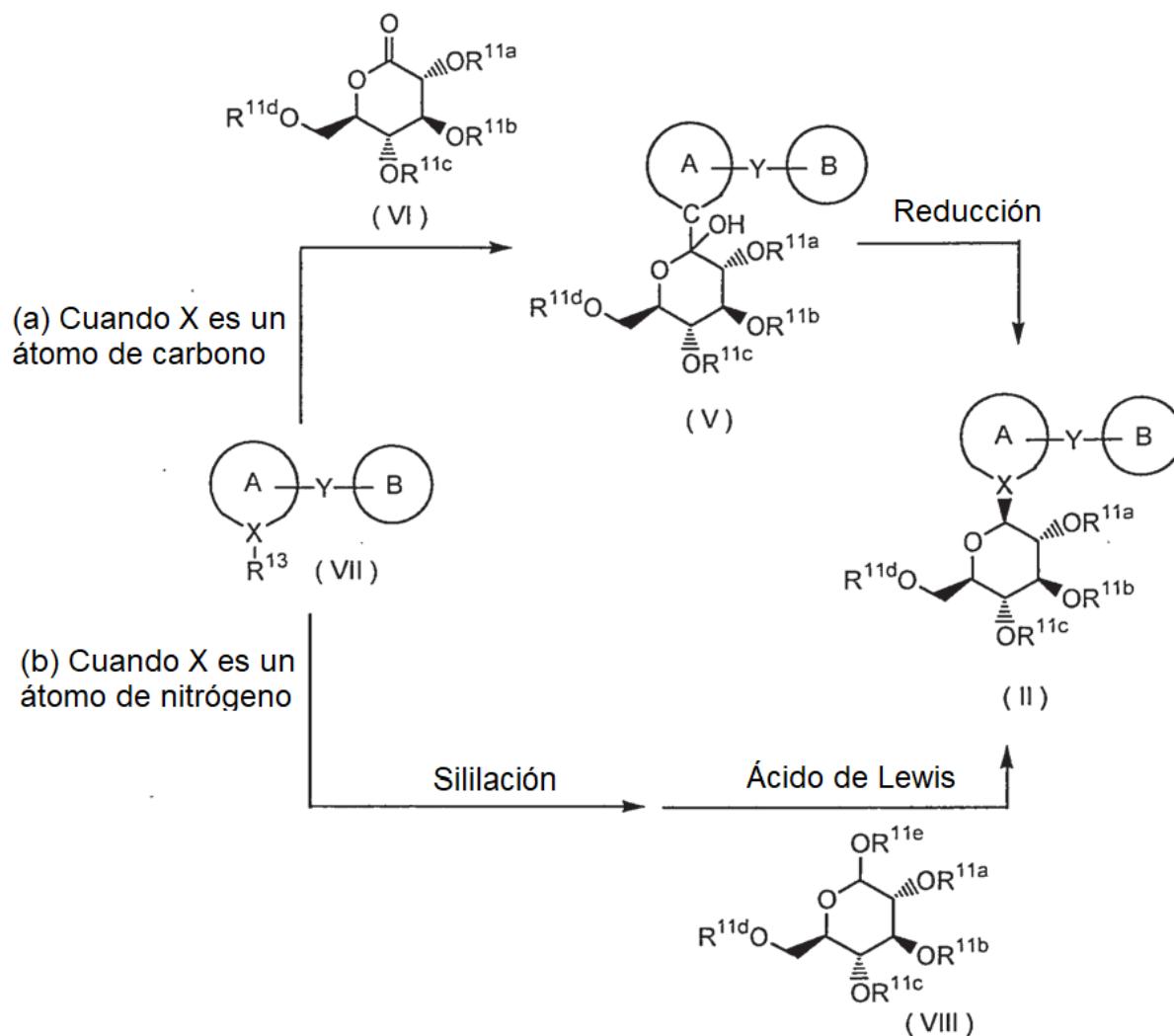
en el que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Concretamente, el compuesto de fórmula I-b puede prepararse reduciendo el compuesto de fórmula IV.

La reducción puede llevarse a cabo de manera similar al procedimiento 2. En otras palabras, puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.), en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, etc.), en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.).

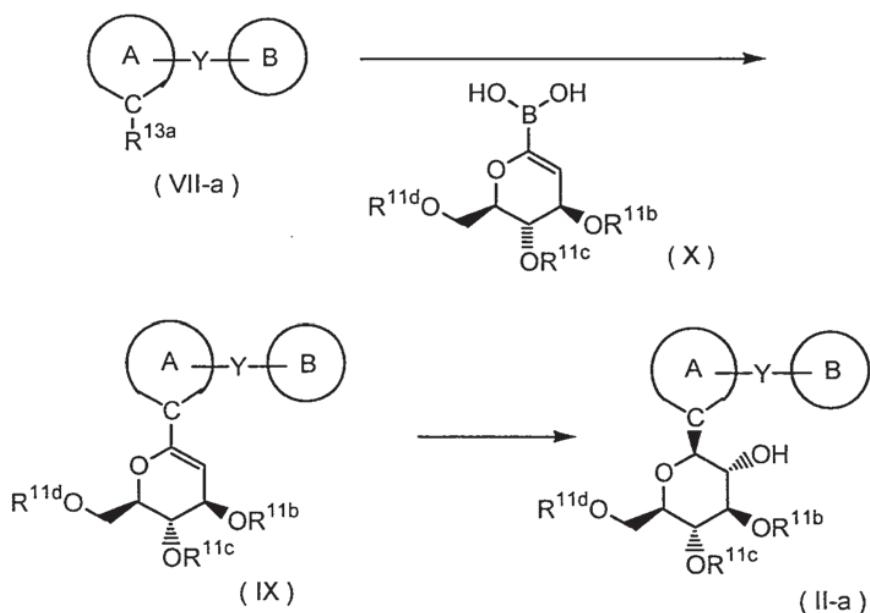
- 5 El compuesto de la presente invención así obtenido puede aislarse y purificarse mediante un método convencional bien conocido en la química sintética orgánica, tal como recristalización, cromatografía en columna, etc.
- 10 El compuesto de partida representado por la fórmula (II), (III) o (IV) puede prepararse mediante cualquiera de las siguientes etapas (a) - (j).

Etapas (a) y (b):



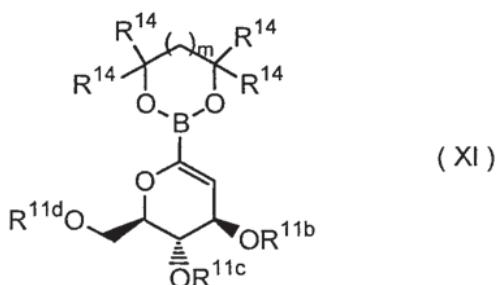
- 15 En el esquema anterior,  $R^{13}$  es (1) un átomo de bromo o un átomo de yodo cuando X es un átomo de carbono; o (2) un átomo de hidrógeno cuando X es un átomo de nitrógeno,  $R^{11e}$  es un grupo protector para el grupo hidroxilo y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.
- 20 Etapa (a):
- Entre los compuestos de fórmula II, el compuesto en el que X es un átomo de carbono puede prepararse acoplando el compuesto de fórmula VII con el compuesto de fórmula VI para dar el compuesto de fórmula V, seguido por la reducción del compuesto de fórmula V.
- 25 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo sometiendo a litación el compuesto de fórmula VII, seguido por hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto de fórmula VI.

- En particular, el compuesto de fórmula VII puede tratarse con un alquil-litio, seguido por hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto de fórmula VI. Como alquil-litio, se usan preferiblemente metil-litio, n-butil-litio, t-butil-litio, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no altere la reacción y se usan preferiblemente éteres, tales como tetrahidrofurano, dietil éter, etc. Esta reacción puede llevarse a cabo desde con enfriamiento (por ejemplo, a -78 °C) hasta temperatura ambiente.
- La reducción puede llevarse a cabo de manera similar al procedimiento 2. Concretamente, puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula V con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.).
- Etapa (b)
- Entre los compuestos de fórmula II, el compuesto en el que X es un átomo de nitrógeno puede prepararse sometiendo a silylación el compuesto de fórmula VII en un disolvente, seguido por hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto de fórmula VIII (por ejemplo, un pentaacetato de  $\alpha$ - o  $\beta$ -D-glucosa, etc.) en presencia de un ácido de Lewis.
- La reacción de silylación puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula VII con un agente de silylación en un disolvente. El agente de silylación incluye, por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, etc.
- El disolvente puede ser, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., éteres, tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc., acetonitrilo, etc.
- Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de desde 0 °C hasta 60 °C, preferiblemente a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta 60 °C.
- La reacción con el compuesto de fórmula VIII puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de un ácido de Lewis.
- El ácido de Lewis incluye, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter.
- El disolvente puede ser, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., acetonitrilo, etc.
- Esta reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de desde 0 °C hasta 100 °C, preferiblemente a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta 60 °C.
- Etapa (c):
- Entre los compuestos de fórmula II, el compuesto en el que X es un átomo de carbono y  $R^{11a}$  es un átomo de hidrógeno puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



en el que R<sup>13a</sup> es un átomo de bromo o un átomo de yodo y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 5 Concretamente, los compuestos de fórmula II-a pueden prepararse acoplando el compuesto de fórmula VII-a con el compuesto de fórmula X o un éster del mismo para dar el compuesto de fórmula IX, seguido por la hidratación del compuesto de fórmula IX.
- 10 El éster del compuesto de fórmula X incluye, por ejemplo, un éster de alquilo inferior del mismo y un compuesto representado por la fórmula XI:



- 15 en la que R<sup>14</sup> es un grupo alquilo inferior, m es 0 o 1 y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

La reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula VII-a con el compuesto de fórmula X o un éster del mismo puede llevarse a cabo en presencia de una base y un catalizador de paladio en un disolvente adecuado.

- 20 La base incluye una base inorgánica, tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), un hidrogenocarbonato de metal alcalino (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), fluoruro de potasio, fosfato de potasio, etc. y una base orgánica, tal como una tri(alquil inferior)amina (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.), una amina terciaria cíclica (por ejemplo, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-nona-5-eno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno, etc.).

El catalizador de paladio puede ser un catalizador convencional, tal como tetraquis(trifenil)fosfinapaladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenil)fosfinapaladio (II), complejo de cloruro de paladio (II)-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc.

- 30 El disolvente puede ser cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, etc., disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc., hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, etc., dimetilsulfóxido, agua y, si se desea, una mezcla de dos o más de estos disolventes.

- 35 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de desde 50 °C

hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción y más preferiblemente a una temperatura de desde 50 °C hasta 100 °C.

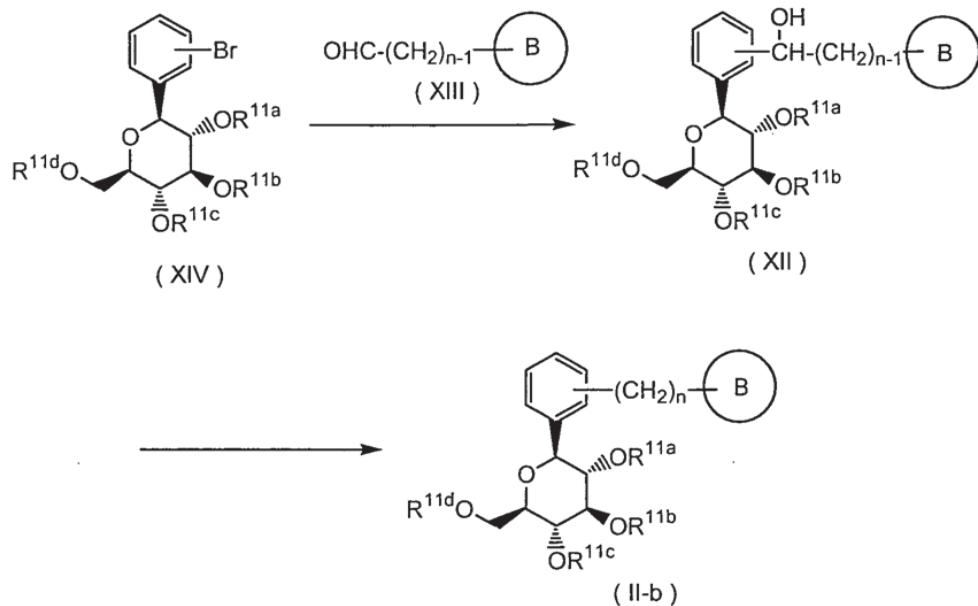
La reacción de hidratación del compuesto de fórmula IX puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante hidroboración, más específicamente, haciéndolo reaccionar con diborano, complejo de borano-tetrahidrofurano o 9-borabiciclononano, etc. en un disolvente adecuado, seguido por tratar con disolución de peróxido de hidrógeno en presencia de una base (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, etc.), o por tratar con un reactivo oxidante, tal como perborato de sodio y oxodiperimolibdeno (piridina) (triamida hexametilfosfórica) en un disolvente adecuado.

El disolvente puede ser cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, por ejemplo, éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, etc., agua y si se desea, una mezcla de dos o más de estos disolventes. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de un intervalo amplio, tal como con enfriamiento o con calentamiento, y

pués llevarse a cabo a una temperatura de un intervalo amplio, la serina con unicamente 30-40% durente, y llevarse a cabo preferiblemente a una temperatura de desde -10 °C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Etapa (d):

20 Entre los compuestos de fórmula II, el compuesto en el que el anillo A es un anillo de benceno puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



25 en el que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Concretamente, los compuestos de fórmula II-b pueden prepararse acoplando el compuesto de fórmula XIV con el compuesto de fórmula XIII, para dar el compuesto de fórmula XII, seguido por la reducción del compuesto de fórmula XII.

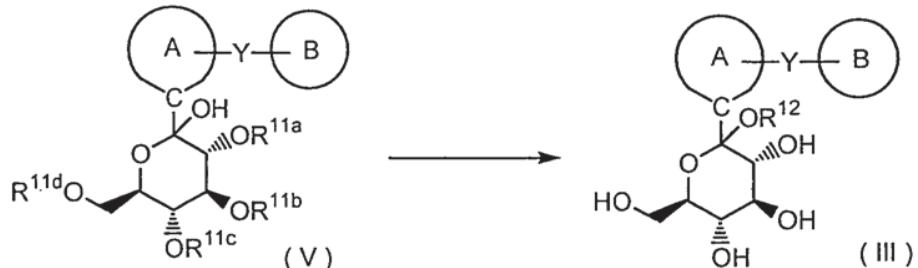
30 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (a). Concretamente, puede llevarse a cabo sometiendo a litiación el compuesto de fórmula XIV con un alquil-litio (por ejemplo, n-butil-litio, terc-butil-litio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), seguido por hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto (XIII).

35 La reacción de reducción puede llevarse a cabo mediante (1) tratamiento con un reactivo de silano (por ejemplo, trialquilsilano, tal como trietilsilano, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), a de -30 °C a 60 °C, en presencia de un ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoruro de boro · dietil éter o ácido trifluoroacético, (2) tratamiento con yodotrimetilsilano o (3) tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, borohidruros, tales como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, etc., hidruros de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio, etc.) en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, etc. y un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, etc.).

40

Etapa (e):

El compuesto de fórmula III puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



en el que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Concretamente, puede prepararse el compuesto de fórmula III desprotegiendo el compuesto de fórmula V que es un producto intermedio sintético de la etapa (a), seguido por tratar del compuesto resultante con un ácido en un disolvente de alcohol.

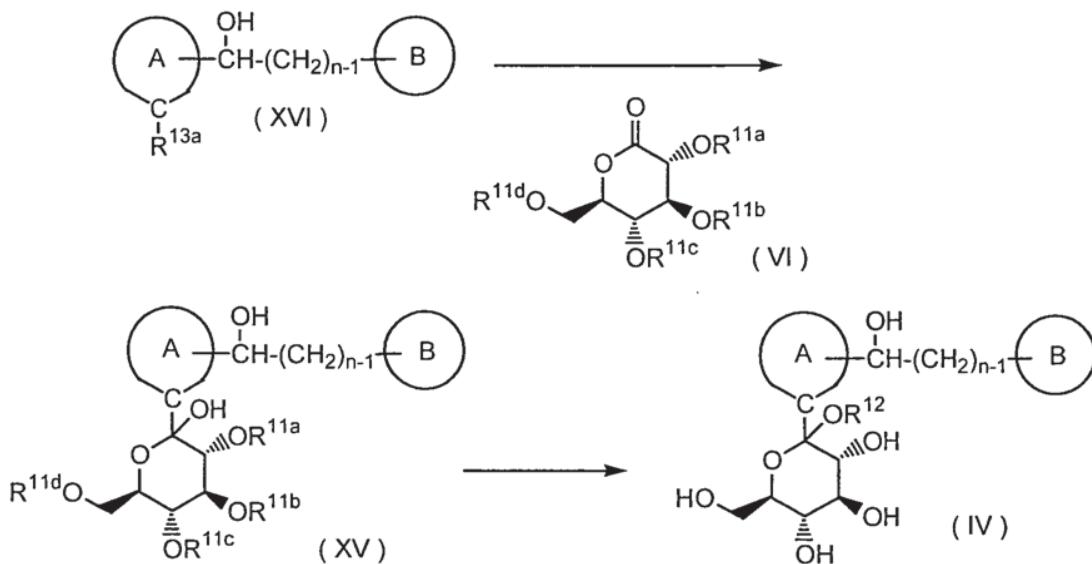
La reacción de desprotección puede llevarse a cabo de manera similar al procedimiento 1. Concretamente, puede llevarse a cabo sometiendo el compuesto V a un tratamiento con ácido, reducción o un tratamiento con fluoruro, etc.

15 Despues de la reacción de desprotección, se trata el compuesto resultante con un ácido en un alcohol adecuado. El ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc., un ácido orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, etc. El alcohol incluye un alcohol alquílico convencional que no altere la reacción, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, etc.

Adicionalmente, la reacción de desprotección y el tratamiento con ácido pueden llevarse a cabo en la misma etapa, dependiendo del tipo de grupo protector.

Etapa (f):

25 El compuesto de fórmula IV puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



30 en el que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

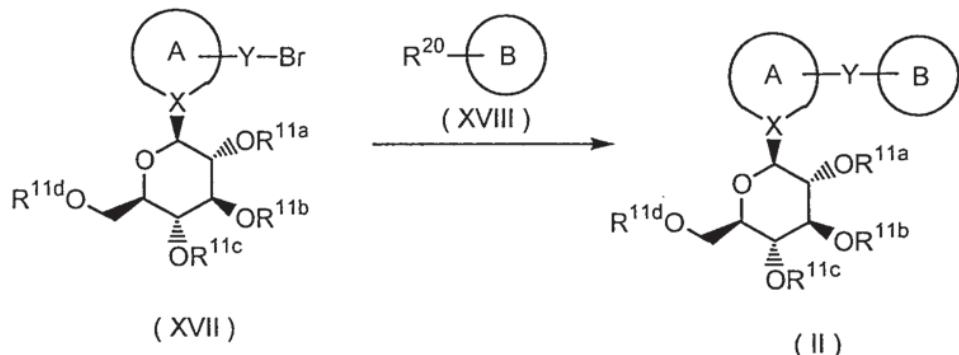
En primer lugar, se acopla el compuesto de fórmula XVI con el compuesto de fórmula VI para dar el compuesto de fórmula XV. Entonces, tras eliminar los grupos protectores del compuesto de fórmula XV, se trata el producto resultante con un ácido en un alcohol para dar el compuesto de fórmula IV.

35 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (a). Concretamente, el compuesto XVI se trata con un alquil-litio (por ejemplo, n-butil-litio, terc-butil-litio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) seguido por hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto VI.

La eliminación de grupos protectores y el tratamiento con ácido se llevan a cabo de manera similar a la etapa (e). Concretamente, pueden llevarse a cabo sometiendo el compuesto XV a reducción, tratamiento con ácido o tratamiento con fluoruro, dependiendo del tipo de grupo protector que va a eliminarse, seguido por tratar el producto resultante con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, etc.).

Etapa (g):

10 El compuesto de fórmula II puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



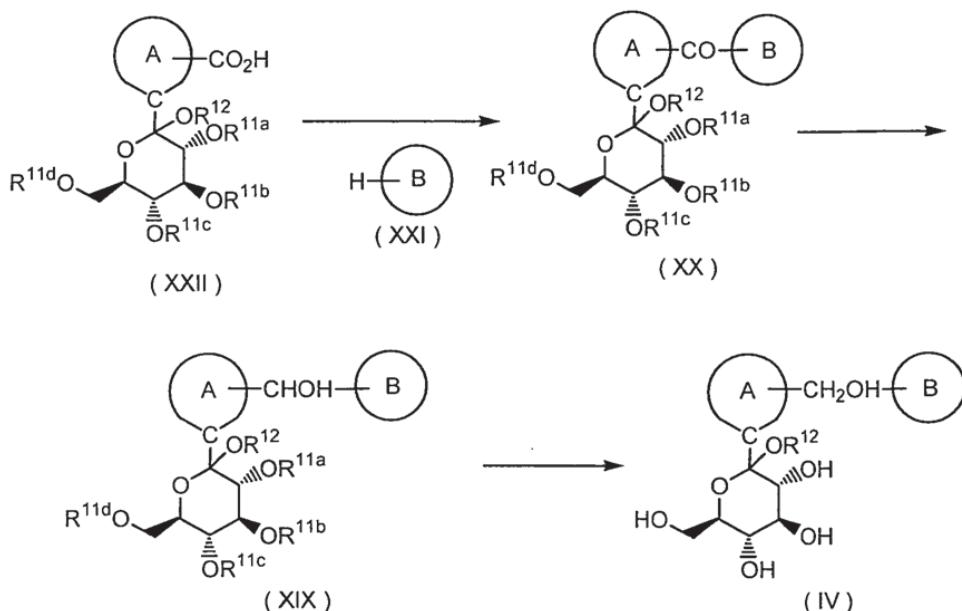
en el que  $R^{20}$  es un grupo trialquilestanilo o un grupo dihidroxiborilo o un éster de los mismos y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Concretamente, el compuesto de fórmula II puede prepararse acoplando el compuesto XVII con el compuesto XVIII en un disolvente adecuado, en presencia de un catalizador de paladio y en presencia o en ausencia de una base.

20 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (c).

Etapa (h):

Entre el compuesto de fórmula IV, el compuesto en el que  $n$  es 1 puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



en el que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

30 Concretamente, el compuesto de fórmula IV puede prepararse mediante las siguientes etapas: (1) tratar el compuesto de fórmula XXII con un agente halogenante en un disolvente adecuado o en ausencia de un disolvente.

seguido por la condensación del producto resultante con el compuesto de fórmula XXI en presencia de un ácido de Lewis para dar el compuesto de fórmula XX, (2) reducir el compuesto de fórmula XX y (3) eliminar los grupos protectores del compuesto de fórmula XIX.

5 El agente halogenante incluye un agente halogenante convencional, tal como cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, etc.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que no altere la reacción y por ejemplo, pueden mencionarse 10 diclorometano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, etc.

10 Además, en la presente reacción, la reacción avanzará adecuadamente añadiendo un catalizador, tal como dimetilformamida, etc.

15 La condensación reacción del compuesto (XXII) y el compuesto (XXI) puede llevarse a cabo según un método convencional tan conocido como la reacción de Friedel-Crafts, en presencia de un ácido de Lewis y en un disolvente adecuado.

20 El ácido de Lewis incluye cloruro de aluminio, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, cloruro de estaño(IV), tetracloruro de titanio, etc. que se usan convencionalmente en la reacción de Friedel-Crafts.

25 El disolvente incluye hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, etc.

30 La reacción de reducción puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula XX con un reactivo de silano (por ejemplo, trialquilsilano, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, etc.) y un ácido orgánico fuerte (tal como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.), o tratando con una hidrazina en un disolvente adecuado (por ejemplo, etilenglicol, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de potasio, etc.).

35 La presente reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de desde -30 °C hasta 60 °C.

40 Además, la eliminación de los grupos protectores del compuesto de fórmula XIX puede llevarse a cabo de manera similar al procedimiento 1.

45 Por ejemplo, un compuesto que tiene como un sustituyente de anillo B, un grupo arilo, tal como un grupo fenilo, o un grupo heterociclico puede prepararse acoplando el compuesto en el que el sustituyente del anillo B es un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, con un ácido fenilborónico, fenil-estaño, ácido heterociclico-borónico o heterociclico-estaño adecuado.

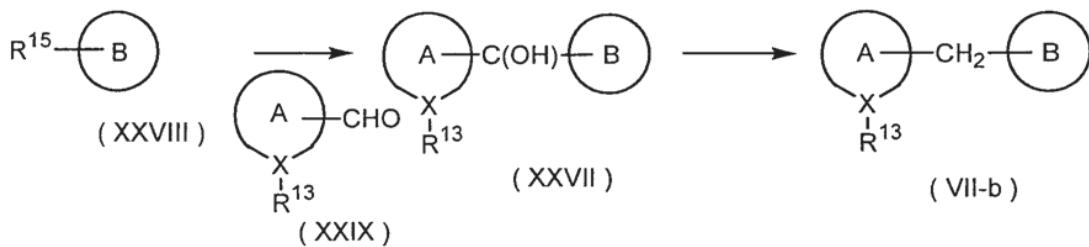
50 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (c) o la etapa (g), o mediante un método, tal como se describe en los siguientes ejemplos.

55 En el presente compuesto, el compuesto en el que el heteroátomo está oxidado (por ejemplo, compuestos de S-óxido, S,S-óxido o N-óxido) puede prepararse oxidando una S-forma o una N-forma correspondiente.

60 La reacción de oxidación puede llevarse a cabo mediante un método convencional, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, perácidos, tales como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, etc.).

Los compuestos de partida de las respectivas etapas descritas anteriormente pueden prepararse mediante los métodos, tal como se dan a conocer en los ejemplos de referencia, o mediante un procedimiento, tal como se menciona a continuación.

(1) Entre los compuestos de fórmula VII, el compuesto en el que Y es -CH<sub>2</sub>- puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



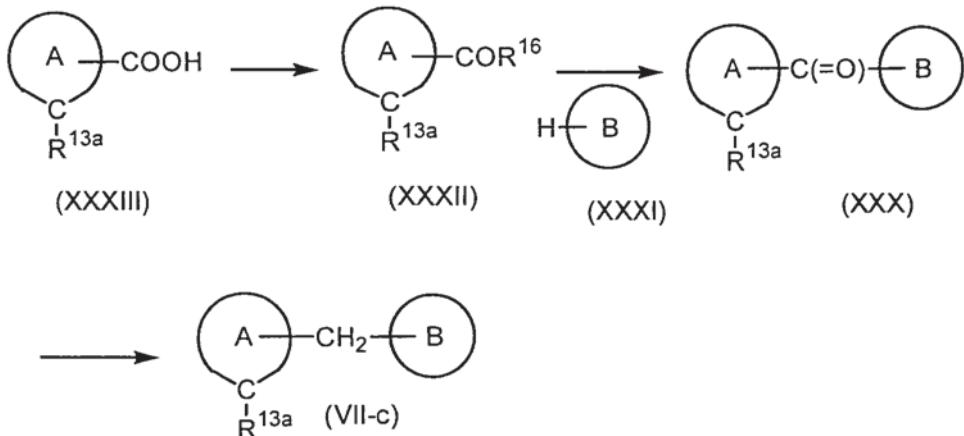
en el que  $R^{15}$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

5 Concretamente, el compuesto de fórmula VII-b puede prepararse acoplando el compuesto de fórmula XXVIII con el compuesto de fórmula XXIX para dar el compuesto de fórmula XXVII, seguido por reducir el compuesto obtenido de fórmula XXVII.

10 La reacción de acoplamiento de la presente etapa puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (a). Concretamente, se trata el compuesto de fórmula XXVIII con un alquil-litio (por ejemplo, n-butil-litio, terc-butil-litio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.), seguido por hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto de fórmula XXIX.

15 La reacción de reducción puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (d), más específicamente, mediante (1) el tratamiento con un reactivo de silano, tal como trietilsilano, etc., en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), a de -30 °C a 60 °C, en presencia de un ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoruro de boro · dietil éter o ácido trifluoroacético, (2) tratamiento con yodotrimetilsilano o (3) tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, borohidruros, tales como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, etc., hidruros de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio, etc.) en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, etc., un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, etc.).

(2) Entre el compuesto de fórmula VII, el compuesto en el que X es un átomo de carbono e Y es  $-\text{CH}_2-$  puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



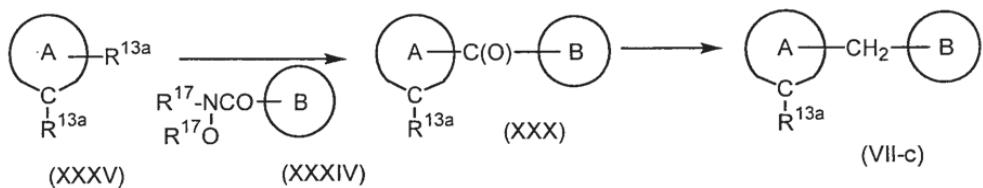
en el que  $R^{16}$  es un átomo de halógeno y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

25 El presente procedimiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (h), tal como se mencionó anteriormente.

Concretamente, el compuesto de fórmula VII-c puede prepararse tratando el compuesto de fórmula XXXIII con un reactivo halogenante (por ejemplo, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, etc.) o en ausencia de un disolvente, para dar el compuesto de fórmula XXXII, condensando posteriormente este compuesto con el compuesto de fórmula XXXI en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, etc.) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de titanio, etc.), para dar el compuesto de fórmula XXX y adicionalmente reduciendo el compuesto obtenido.

35 La reacción de reducción puede llevarse a cabo tratando con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, etc. y un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.), o tratando con una hidrazina en un disolvente adecuado (por ejemplo, etilenglicol, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de potasio, etc.).

40 (3) Entre los compuestos de fórmula VII, el compuesto en el que X es un átomo de carbono e Y es  $-\text{CH}_2-$  puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



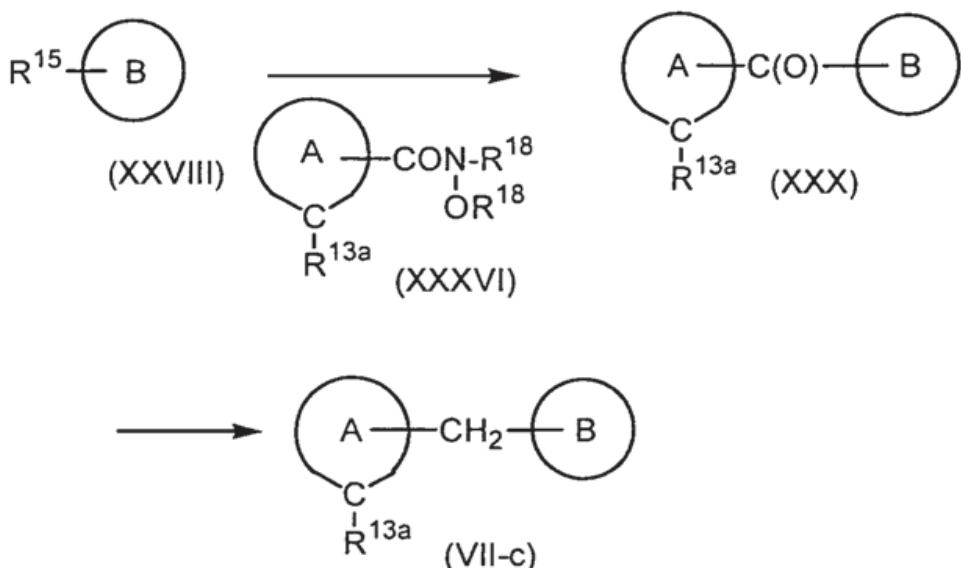
en el que  $R^{17}$  es un grupo alquilo inferior y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

El compuesto de fórmula VII-c puede prepararse acoplando el compuesto de fórmula XXXV con el compuesto de fórmula XXXIV para dar el compuesto de fórmula XXX y posteriormente reduciendo el compuesto obtenido.

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (a). Concretamente, el compuesto de fórmula (XXV) se somete a litiación con un alquil-litio (por ejemplo, terc-butil-litio, n-butil-litio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) y posteriormente, haciendo reaccionar el producto resultante con el compuesto (XXIV).

La reacción de reducción puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (a). Concretamente, puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula XXX con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.), en presencia de un ácido (por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, etc.).

(4) Entre el compuesto de fórmula VII, el compuesto en el que X es un átomo de carbono e Y es  $-CH_2-$  puede prepararse mediante un método, tal como se muestra en el siguiente esquema:



en el que  $R^{18}$  es un grupo alquilo inferior y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Concretamente, el compuesto de fórmula VII-c puede prepararse acoplando el compuesto de fórmula XXVIII con el compuesto de fórmula XXXVI para dar el compuesto de fórmula XXX y posteriormente reduciendo el compuesto.

El presente procedimiento puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa (3). Concretamente, el compuesto de fórmula (XXVIII) se somete a litiación con un alquil-litio (por ejemplo, terc-butil-litio, n-butil-litio, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) y posteriormente, haciendo reaccionar el producto resultante con el compuesto (XXXVI) para dar el compuesto de fórmula (XXX). Posteriormente, se trata el compuesto de fórmula XXX con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, etc.) en presencia de un ácido (por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro · dietil éter, etc.), para dar el compuesto de fórmula (VII-c).

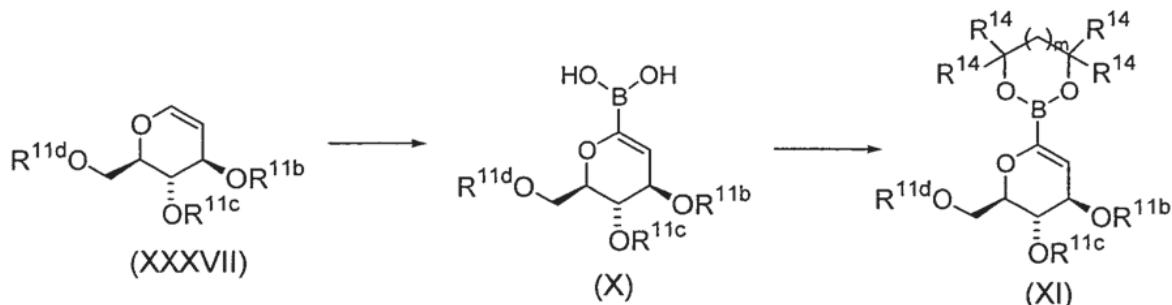
El compuesto de fórmula XIV en el que el anillo A es un anillo de benceno se da a conocer en el documento WO 01/27128.

El compuesto de fórmula VI se da a conocer en el documento WO 01/27128 o en Benhaddu, S. Czernecki et al., Carbohydr. Res., vol. 260, págs. 243-250, 1994.

El compuesto de fórmula VIII puede prepararse a partir de D-(+)-glucono-1,5-lactona según el método dado a conocer en el documento USP 6515117.

El compuesto de fórmula X y el compuesto de fórmula XI pueden prepararse mediante el siguiente esquema de

reacción:



5 en el que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

En primer lugar, el compuesto de fórmula XXXVII se somete a litiación con t-butil-litio en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, etc.) con enfriamiento (por ejemplo, -78 °C), seguido por hacerlo reaccionar con borato de trimetilo para dar el compuesto de fórmula X.

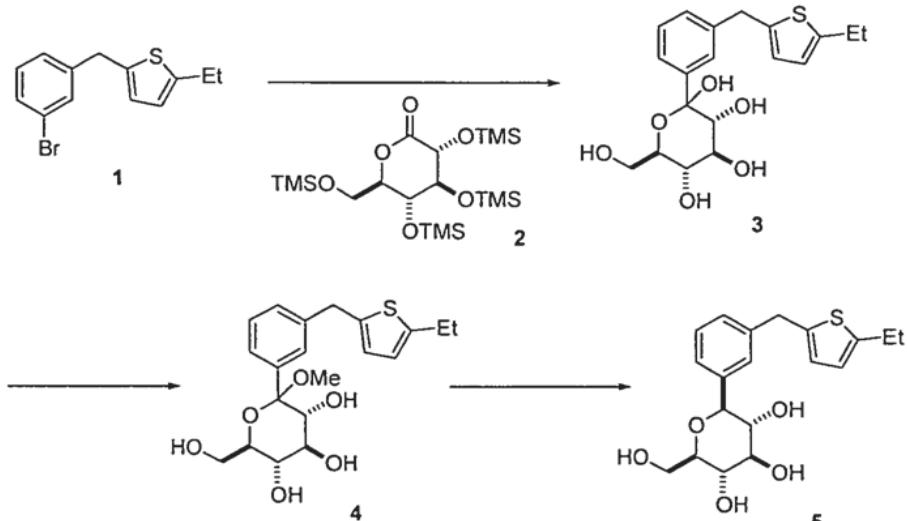
Entonces, se hace reaccionar el compuesto de fórmula X con un 1,2-diol (por ejemplo, pinacol, etc.) o 1,3-diol (por ejemplo, 2,4-dimetil-2,4-pantanodiol, etc.) para dar el compuesto de fórmula XI.

15 Los otros compuestos de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente mediante un método habitual bien conocido para el experto habitual en este campo.

La invención reivindica el procedimiento, tal como se reivindica en las reivindicaciones 16 a 18, y el producto intermedio según la reivindicación 19.

20 A continuación en el presente documento, se ilustrará la presente invención mediante ejemplos y ejemplos de referencia, pero no debe interpretarse que la presente invención se limita a los mismos.

### Ejemplo de referencia 1: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-etil-2-tienil-metil)benceno



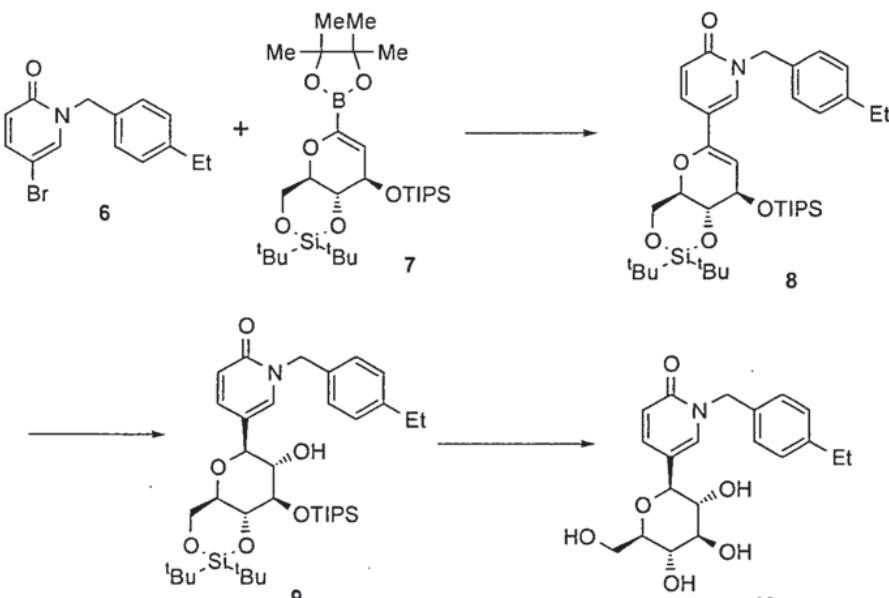
En el esquema anterior, Me es un grupo metilo, Et es un grupo etilo, TMSO y OTMS son un grupo trimetilsiloxilo.

(1) Se disolvió 3-bromo-(5-etil-2-tienilmetil)benceno 1 (211 mg) en tetrahidrofurano (2 ml)-tolueno (4 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 0,29 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Entonces se añadió gota a gota una disolución de 2,3,4,6-tetraquis-O-trimetilsilil-D-glucosano-1,5-lactona 2 (véase el documento USP 6.515.117) (233 mg) en tolueno (5 ml) y se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante una hora para dar el compuesto de lactol 3. Sin aislar este compuesto, se añadió una disolución de ácido metanosulfónico (0,1 ml) en metanol (5 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Con enfriamiento con hielo, a la mezcla se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el compuesto de metil éter 4 (136 mg) del lactol. APCI-masas m/Z 412 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Se enfrió una disolución del compuesto de metil éter 4 anterior (100 mg) en diclorometano (5 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadieron gota a gota sucesivamente triisopropilsilano (0,16 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (0,10 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos y se calentó. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora y 20 minutos y entonces se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Con enfriamiento con hielo, se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar el 1-(β-D-glucopiranosil)-3-(5-etyl-2-tienilmethyl)benceno 5 deseado (59 mg). APCI-masas m/Z 382 (M+NH<sub>4</sub>).

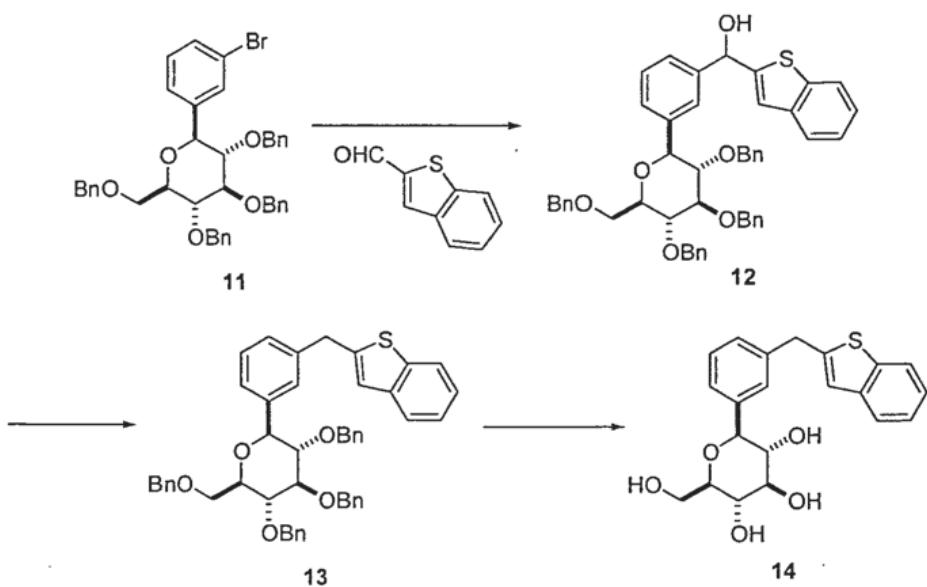
Ejemplo de referencia 2: 5-(β-D-glucopiranosil)-1-(4-etylfenil-metil)-1H-piridin-2-ona



En el esquema anterior, tBu es un grupo terc-butilo, OTIPS es un grupo triisopropilsiloxilo y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

(1) Se disolvieron 5-bromo-1-(4-etylphenilmethyl)-1H-piridin-2-ona 6 (293 mg) y éster del ácido borónico de glucal 7 (1,0 g) en dimetoxietano (5 ml). A la mezcla se le añadieron dicloruro de bis(trifenil)fosfina-paladio (II) (35 mg) y carbonato de sodio 2 M (2,5 ml) y se calentó la mezcla con agitación a refluo bajo atmósfera de argón durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 -70:30) para dar derivado de glucal 8 (276 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 654 (M+H).  
 (2) Se enfrió una disolución de derivado de glucal 8 (260 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) hasta 0 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de complejo de borano · tetrahidrofurano (disolución en tetrahidrofurano 1,13 M, 1,06 ml) y se agitó la disolución de reacción a la misma temperatura durante la noche. Se añadió una mezcla de una disolución de peróxido de hidrógeno acuosa (31 %, 5,0 ml) y disolución de hidróxido de sodio acuosa 3 N (5,0 ml) a la disolución de reacción y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió disolución de tiosulfato de sodio acuosa al 20 % (30 ml) y se extrajo la mezcla con éter. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 96:4-66,34) para dar compuesto C-glucósido 9 (59 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 672 (M+H).  
 (3) Se disolvió el compuesto C-glucósido 9 anterior (55 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y al mismo se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en tetrahidrofurano 1,0 M, 0,41 ml). Se calentó la mezcla con agitación a refluo durante 3 horas bajo atmósfera de argón y se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-88:12) para dar la 5-(β-D-glucopiranosil)-1-(4-etylphenilmethyl)-1H-piridin-2-ona 10 deseada (10 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 376 (M+H).

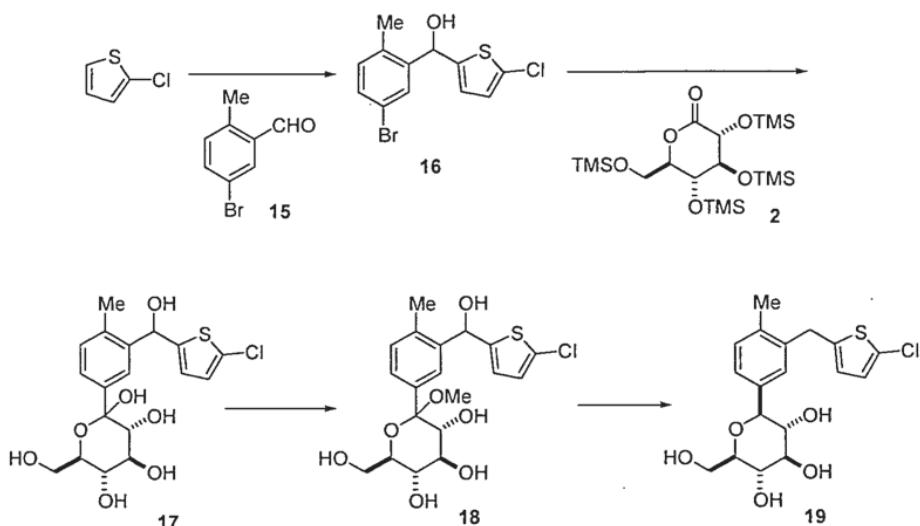
Ejemplo de referencia 3: 1-(β-D-glucopiranosil)-3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno



En el esquema anterior, Bn es un grupo bencílico.

- 5 (1) Se disolvió  $\beta$ -m-bromofenil-tetra-O-bencílico-C-glucósido 11 (véase el documento WO 01/27128) (1,00 g) en dietil éter (60 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota t-butil-litio (disolución en pentano 1,49 M, 0,99 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Entonces se añadió gota a gota una disolución de 2-formilbenzo[b]tiofeno (286 mg) en dietil éter (2 ml) y se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con dietil éter, se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10-50:50) para dar el compuesto de alcohol 12 (835 mg). APCI-masas m/Z 780 (M+NH<sub>4</sub>).
- 10 (2) Se enfrió una disolución del compuesto de alcohol 12 anterior (820 mg) en diclorometano (15 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadieron gota a gota sucesivamente trietilsilano (0,52 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (0,20 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la misma se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 94:6-75:25) para dar el compuesto 13 (703 mg). APCI-masas m/Z 764 (M+NH<sub>4</sub>).
- 15 (3) Se enfrió una disolución del compuesto 13 anterior (690 mg) en diclorometano (20 ml) hasta 0 °C y se añadió yodotrimetilsilano (0,66 ml) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se repitieron la adición de yodotrimetilsilano y la agitación a temperatura ambiente de la misma manera 3 veces. Se sumó la cantidad total del yodotrimetilsilano hasta 2,64 ml. Con enfriamiento con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con dietil éter dos veces y se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio acuosa. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-89:11) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno 14 deseado (180 mg). APCI-masas m/Z 404 (M+NH<sub>4</sub>).
- 20
- 25
- 30

Ejemplo de referencia 4: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

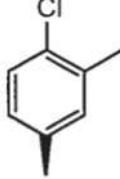
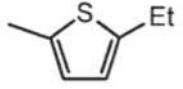
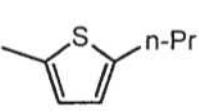
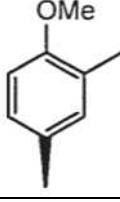
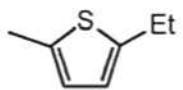
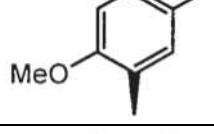
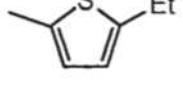
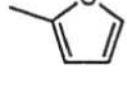
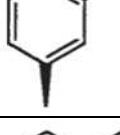
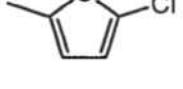
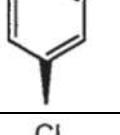
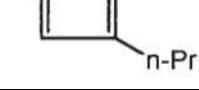
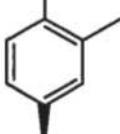
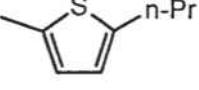


En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

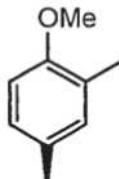
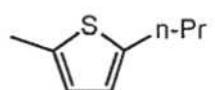
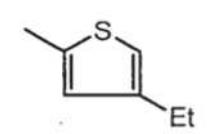
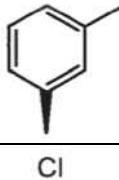
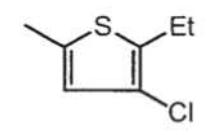
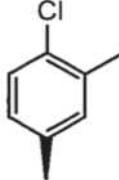
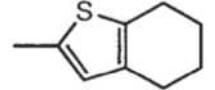
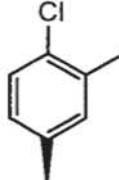
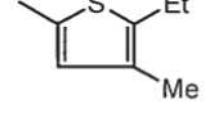
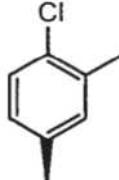
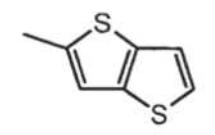
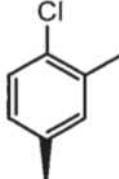
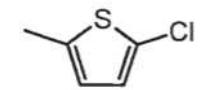
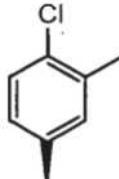
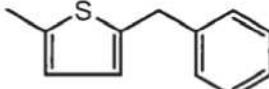
- 5 (1) Se enfrió una disolución de 2-clorotiofeno (447 mg) en tetrahidrofuran (10 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,59 M, 2,61 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2-metilbenzaldehído 15 (750 mg) en tetrahidrofuran (5 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos para dar el compuesto 16. Se añadió tolueno (30 ml) y a la misma se le añadió gota a gota, además, n-butil-litio (disolución en hexano 1,59 M, 2,37 ml). Se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió gota a gota una disolución de 2,3,4,6-tetraquis-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona 2 (véase el documento USP 6.515.117) (1,76 g) en tolueno (5 ml) y se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante una hora y media para dar el compuesto de lactol 17. Posteriormente, se añadió una disolución de ácido metanosulfónico (1,22 ml) en metanol (25 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto de metil éter 18 en bruto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.
- 10 (2) Se enfrió una disolución del compuesto de metil éter 18 en bruto anterior en diclorometano (25 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadieron gota a gota sucesivamente trietilsilano (3,01 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (2,39 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la misma se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0:92:8) para dar el 1-(β-D-glucopiranósil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenzeno 19 deseado (183 mg). APCI-masas m/Z 402/404 (M+NH<sub>4</sub>).

15 De manera similar al método dado a conocer en cualquiera de los ejemplos de referencia 1 a 4 anteriores, se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 1 a continuación a partir de los materiales de partida correspondientes. Los números mostrados en la columna de "método de preparación" en la tabla indican el número del ejemplo de referencia, según el cual se llevó a cabo la preparación.

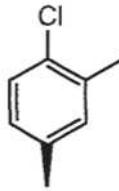
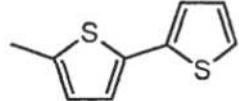
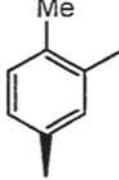
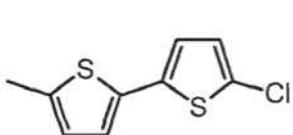
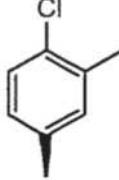
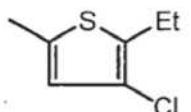
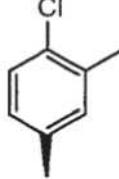
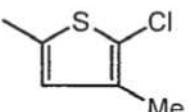
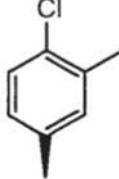
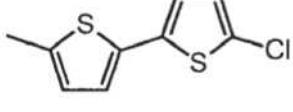
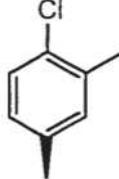
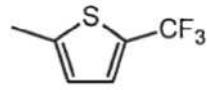
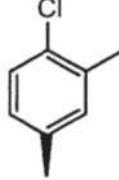
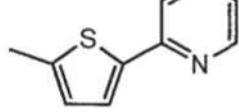
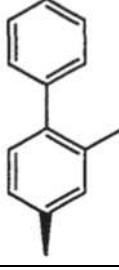
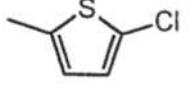
Tabla 1

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
5*			1	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
6*			1	396 (M+NH <sub>4</sub> )
7*			1	412 (M+NH <sub>4</sub> )
8*			1	412 (M+NH <sub>4</sub> )
9*			3	354 (M+NH <sub>4</sub> )
10*			3	388/390 (M+NH <sub>4</sub> )
11*			1	396 (M+NH <sub>4</sub> )
12*			1	430/432 (M+NH <sub>4</sub> )

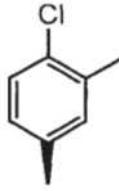
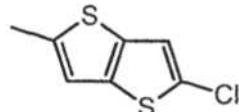
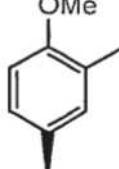
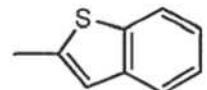
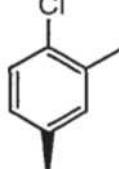
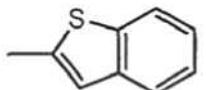
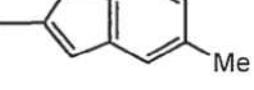
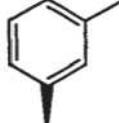
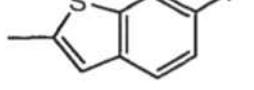
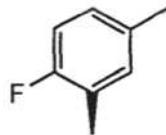
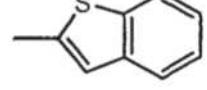
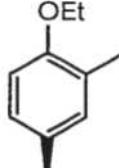
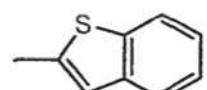
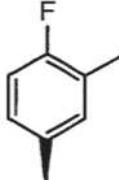
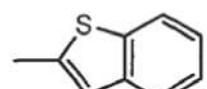
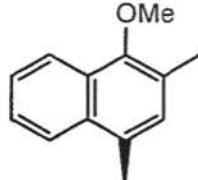
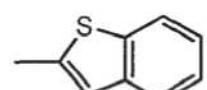
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
13*			1	426 (M+NH <sub>4</sub> )
14*			1	382 (M+NH <sub>4</sub> )
15*			1	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
16*			1	442/444 (M+NH <sub>4</sub> )
17*			1	430/432 (M+NH <sub>4</sub> )
18*			2	444/446 (M+NH <sub>4</sub> )
19*			1	422/424 (M+NH <sub>4</sub> )
20*			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )

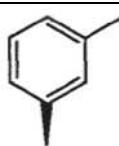
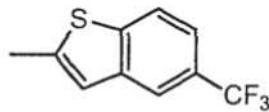
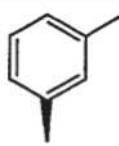
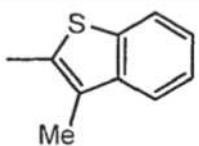
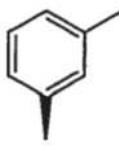
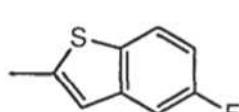
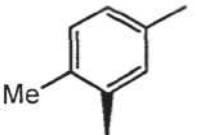
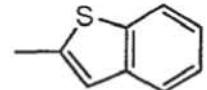
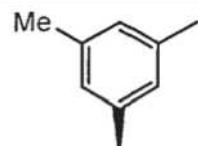
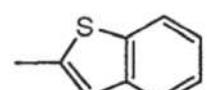
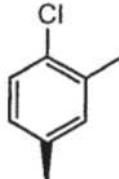
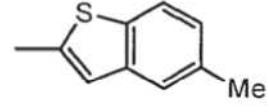
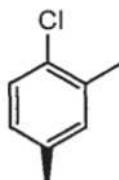
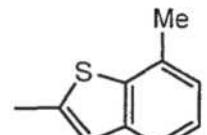
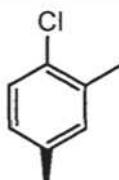
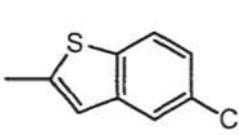
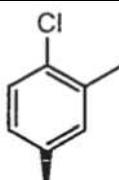
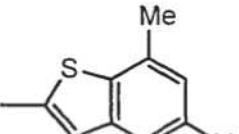
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
21*			2	470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
22			1	484/486 (M+NH <sub>4</sub> )
23*			1	450/452 (M+NH <sub>4</sub> )
24*			4	436/438 (M+NH <sub>4</sub> )
25			1	504/506 (M+NH <sub>4</sub> )
26*			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
27			1	448/450 (M+NH <sub>4</sub> )
28*			1	464/466 (M+NH <sub>4</sub> )

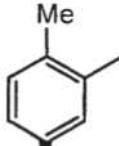
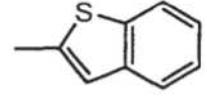
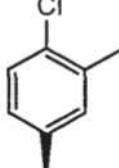
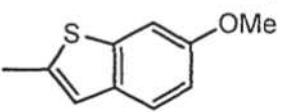
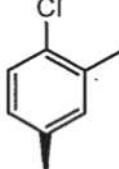
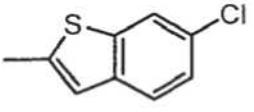
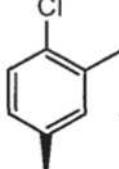
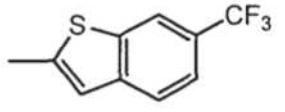
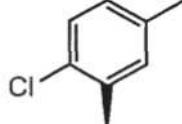
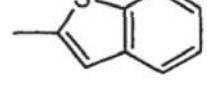
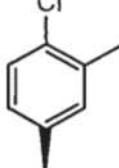
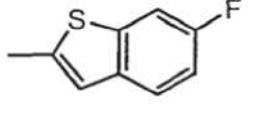
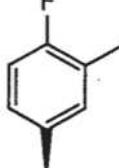
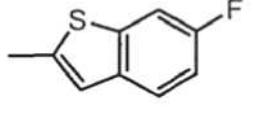
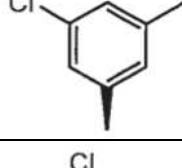
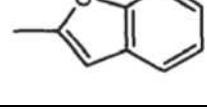
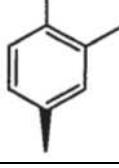
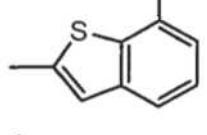
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
29*			4	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
30*			1	434 (M+NH <sub>4</sub> )
31*			1	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
32*			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
33*			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
34*			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
35*			1	448 (M+NH <sub>4</sub> )
36*			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
37*			1	484 (M+NH <sub>4</sub> )

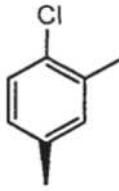
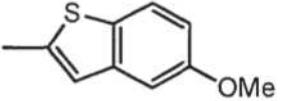
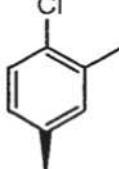
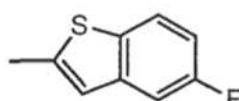
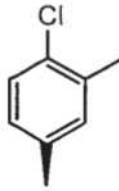
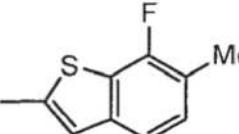
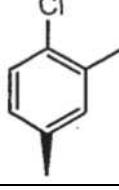
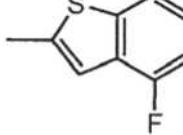
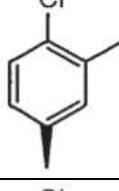
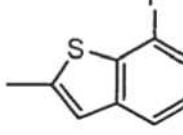
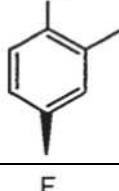
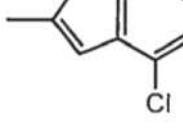
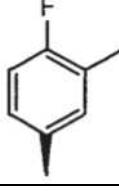
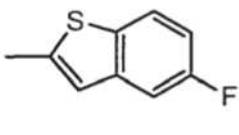
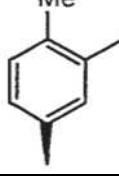
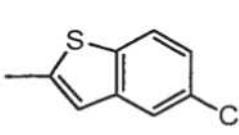
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
38*			1	472 (M+NH <sub>4</sub> )
39*			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
40*			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
41*			2	418 (M+NH <sub>4</sub> )
42*			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
43*			1	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
44*			1	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
45*			1	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
46*			1	466/468 (M+NH <sub>4</sub> )

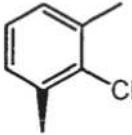
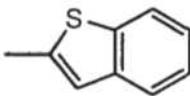
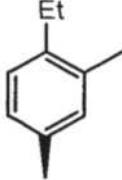
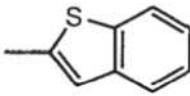
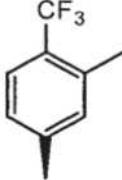
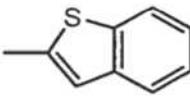
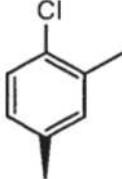
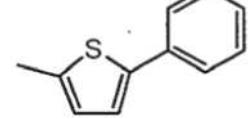
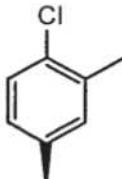
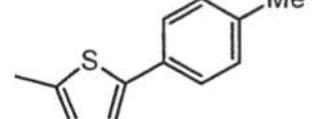
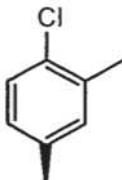
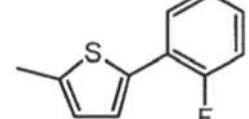
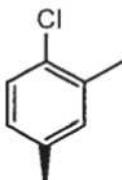
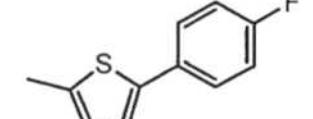
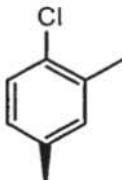
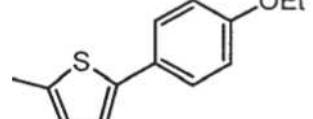
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
47*			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
48*			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
49*			1	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
50*			2	506/508 (M+NH <sub>4</sub> )
51*			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
52*			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
53*			2	440 (M+NH <sub>4</sub> )
54*			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
55*			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )

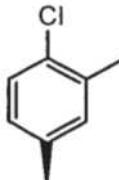
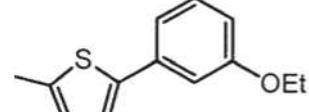
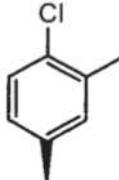
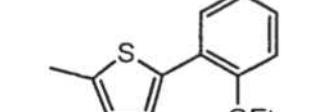
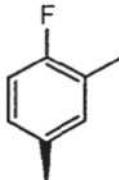
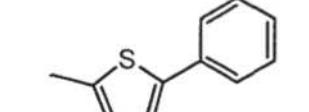
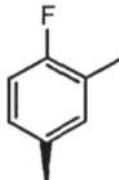
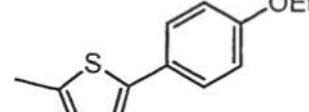
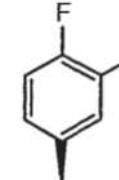
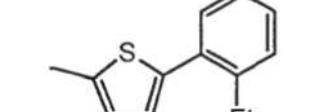
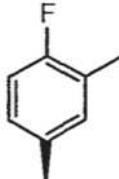
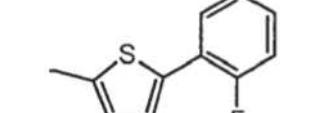
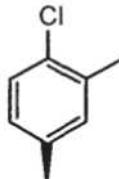
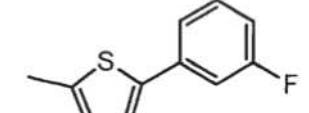
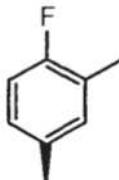
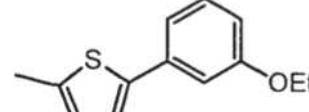
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
56*			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
57*			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
58*			1	470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
59*			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
60*			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
61*			2	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
62*			2	440 (M+NH <sub>4</sub> )
63*			4	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )

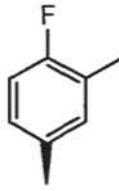
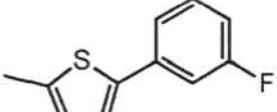
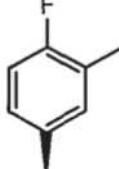
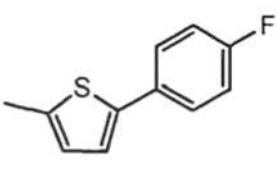
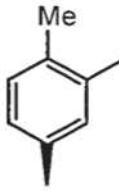
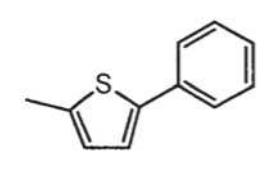
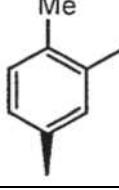
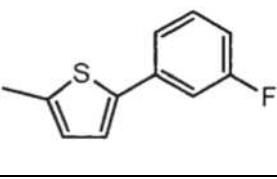
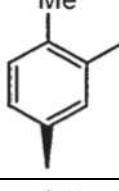
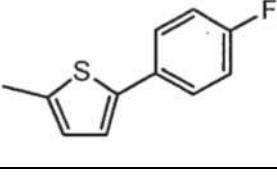
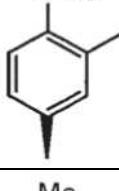
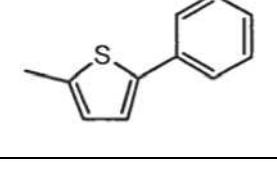
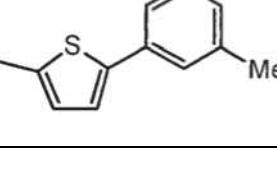
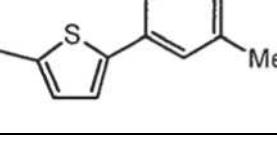
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
64*			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
65*			1	432 (M+NH <sub>4</sub> )
66*			2	472 (M+NH <sub>4</sub> )
67*			1	464/466 (M+NH <sub>4</sub> )
68			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
69			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
70			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
71			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )

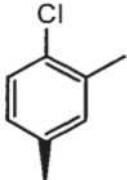
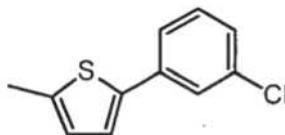
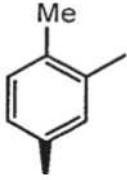
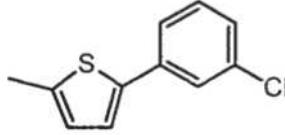
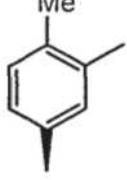
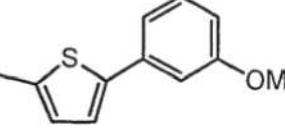
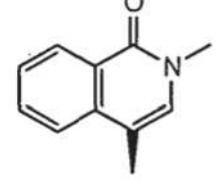
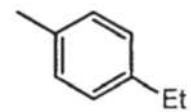
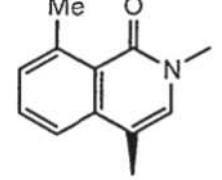
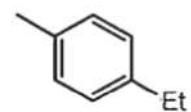
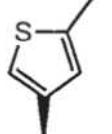
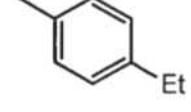
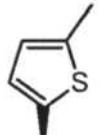
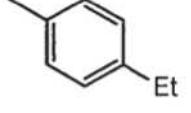
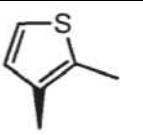
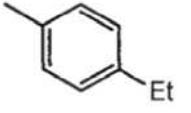
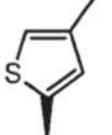
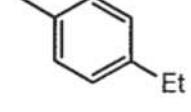
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
72			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
73			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
74*			1	448 (M+NH <sub>4</sub> )
75			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
76			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
77			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
78			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
79			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )

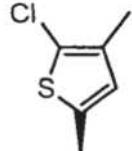
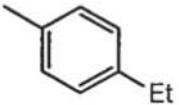
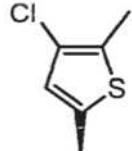
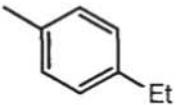
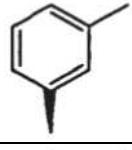
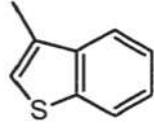
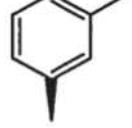
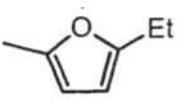
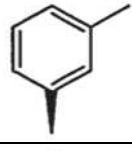
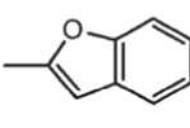
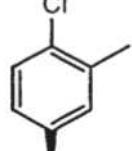
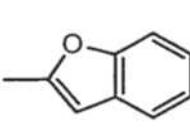
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
80			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
81			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
82*			1	444 (M+NH <sub>4</sub> )
83			1	462 (M+NH <sub>4</sub> )
84			1	462 (M+NH <sub>4</sub> )
85*			2	460 (M+NH <sub>4</sub> )
86			1	458 (M+NH <sub>4</sub> )
87			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )

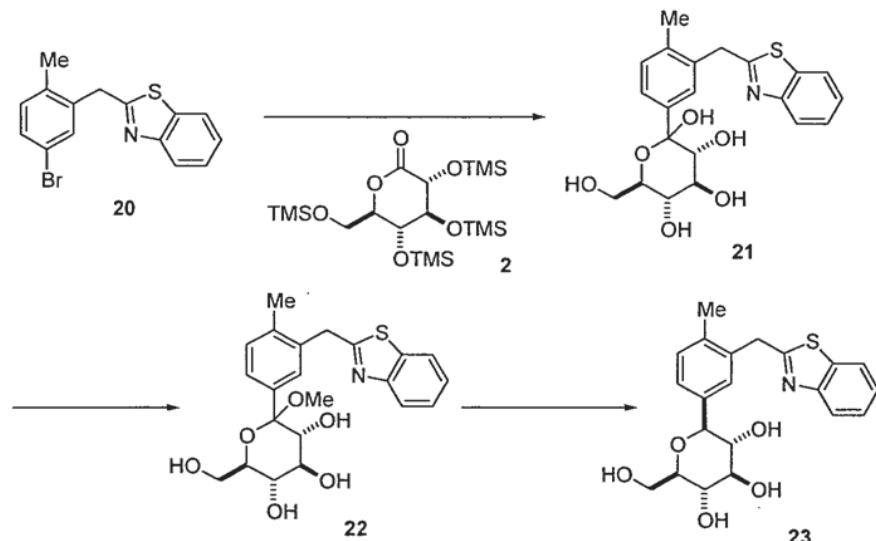
(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
88			1	498/500 (M+NH <sub>4</sub> )
89			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
90			1	474 (M+NH <sub>4</sub> )
91*			2	426 (M+H)
92*			2	440 (M+H)
93*			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
94*			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
95*			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
96*			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

Ejemplos	Anillo A	Anillo B	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
97*			2	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
98*			2	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
99*			1	404 (M+NH <sub>4</sub> )
100*			1	366 (M+NH <sub>4</sub> )
101*			1	388 (M+NH <sub>4</sub> )
102*			1	422/424 (M+NH <sub>4</sub> )

\* no abarcado por la presente invención

Ejemplo de referencia 103: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(benzotiazol-2-ilmetil)-4-metilbenceno

5 (1) Se disolvió 1-(benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno 20 (495 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)-tolueno (10 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 0,67 ml) y sucesivamente se añadió gota a gota t-butil-litio (disolución en pentano 2,44 M, 1,57 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos y entonces se añadió gota a gota una disolución de 2,3,4,6-tetraquis-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona 2 (véase el documento USP 6.515.117) (2,17 g) en tolueno (5 ml) y se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante 15 minutos para dar el compuesto de lactol 21. Sin aislar este compuesto, se añadió una disolución de ácido metanosulfónico (1,5 ml) en metanol (25 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Con enfriamiento con hielo, a la mezcla se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto de metil éter 22, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

10 (2) Se enfrió una disolución del compuesto de metil éter 22 anterior en diclorometano (20 ml)-acetonitrilo (10 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadieron gota a gota sucesivamente trietilsilano (1,24 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (0,99 ml). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Con enfriamiento con hielo, se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-85:15) para dar 1-(β-D-glucopiranosil)-3-(benzotiazol-2-ilmetil)-4-metilbenceno 23 (200 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 402 (M+H).

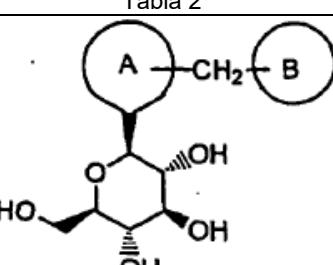
15

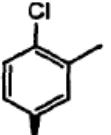
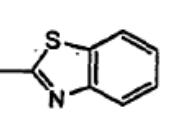
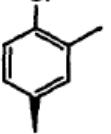
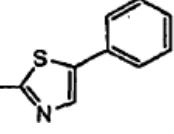
20

25

De manera similar al ejemplo de referencia 103, se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 2 a continuación a partir de los materiales de partida correspondientes.

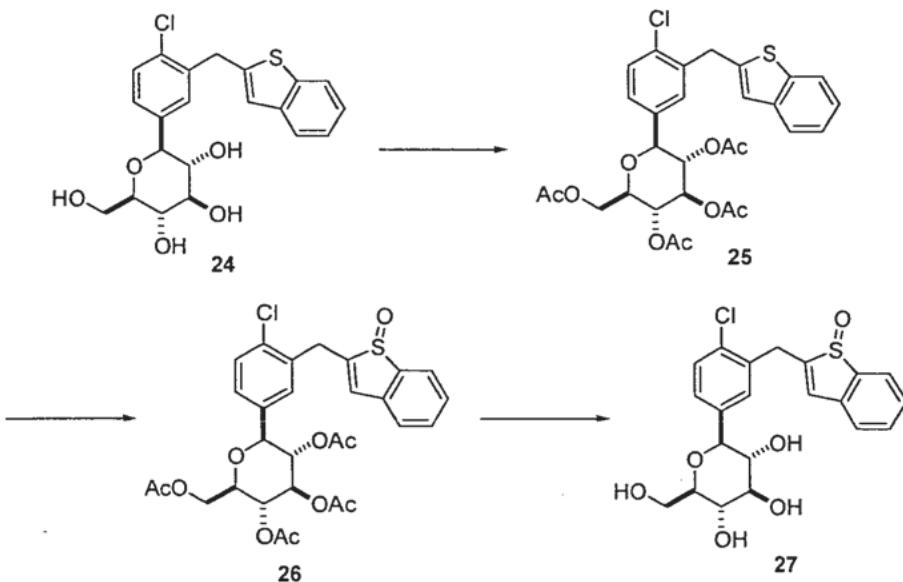
Tabla 2



Ejemplos	Anillo A	Anillo B	APCI-masas (m/Z)
104*			422/424 (M+H)
105*			480/482 (M+NH4)

\* no abarcado por la presente invención

Ejemplo de referencia 106: 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-oxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno



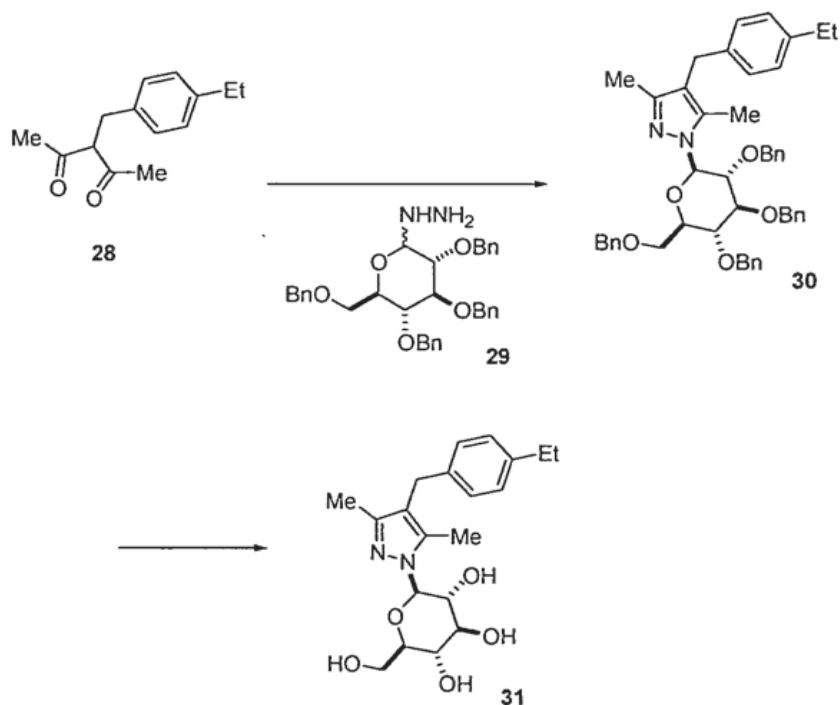
En el esquema anterior, AcO y OAc son un grupo acetiloxilo.

- 5 (1) Se disolvió el compuesto 24 (9,61 g) obtenido en el ejemplo de referencia 31 en cloroformo (100 ml) y a la mezcla se le añadieron anhídrido acético (21,6 ml), piridina (18,5 ml) y 4-dimetilaminopiridina (128 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 días. Entonces se evaporó el cloroformo a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la disolución sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %, agua, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con carbón activado. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en etanol para dar el compuesto de tetraacetato 25 (6,14 g). APCI-masas m/Z 606/608 (M+NH<sub>4</sub>).
- 10 (2) Se disolvió el compuesto de tetraacetato 25 anterior (1,00 g) en diclorometano (20 ml) y, con enfriamiento con hielo, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (439 mg) al mismo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió adicionalmente ácido m-cloroperbenzoico a la misma y se agitó la mezcla otra vez a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con disolución de tiosulfato de sodio acuosa al 10 %, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1:1:2) para dar el compuesto de sulfóxido 26 (295 mg). APCI-masas m/Z 622/624 (M+NH<sub>4</sub>).
- 15 (3) Se disolvió el compuesto de sulfóxido 26 anterior (293 mg) en una mezcla de metanol (10 ml)-tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28 %, 2 gotas) al mismo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para dar 1-( $\beta$ -D-glucopiranósil)-4-cloro-3-(1-oxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un polvo de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 454/456 (M+NH<sub>4</sub>).
- 20
- 25

Ejemplo de referencia 107: 1-( $\beta$ -D-glucopiranósil)-4-cloro-3-(1,1-dioxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

- 30 Se preparó el compuesto objetivo de manera similar al ejemplo 106. APCI-masas m/Z 470/472 (M+NH<sub>4</sub>).

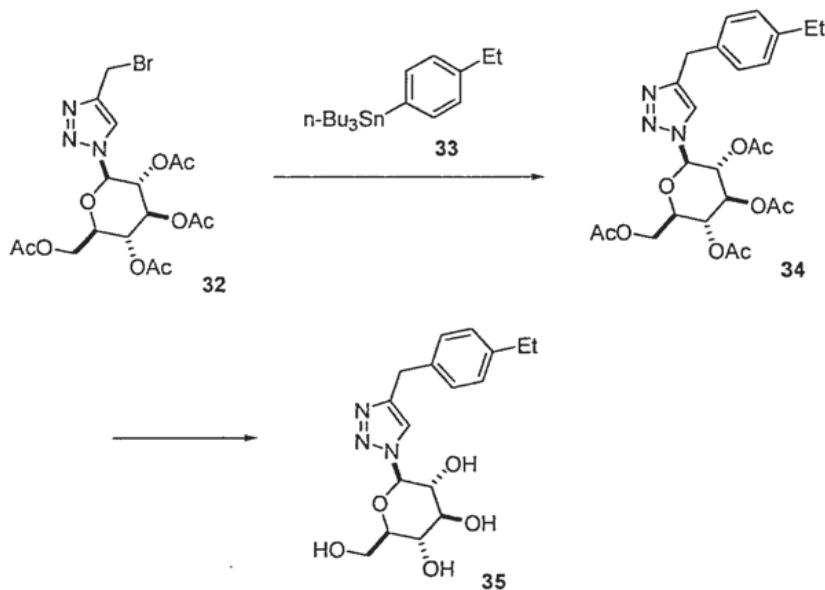
Ejemplo de referencia 108: 3,5-dimetil-4-(4-etilfenilmetil)-1-( $\beta$ -D-glucopiranósil)pirazol



En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 5 (1) Se disolvieron 3-(4-ethylfenilmethyl)-2,4-pentanodiona 28 (700 mg) y 2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\alpha,\beta$ -D-glucosahidrona 29 (1,70 g) (véase Schmidt, R. R. *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 1981, 2309) en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de argón. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en tolueno (20 ml) y se calentó la mezcla con agitación a reflujo durante 2 horas. Se dejó la mezcla hasta que se enfrió y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10-65:35) para dar 3,5-dimetil-4-(4-ethylfenilmethyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)pirazol 30 (299 mg) como un semisólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 737 (M+H).  
 10 (2) Se disolvió el compuesto de tetrabencilo 30 anterior (294 mg) en una mezcla de etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) y a la misma se le añadió hidróxido de paladio (100 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en dietil éter para dar el 3,5-dimetil-4-(4-ethylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)pirazol 31 deseado (118 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 377 (M+H).
- 15

20 Ejemplo de referencia 109: 4-(4-ethylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol

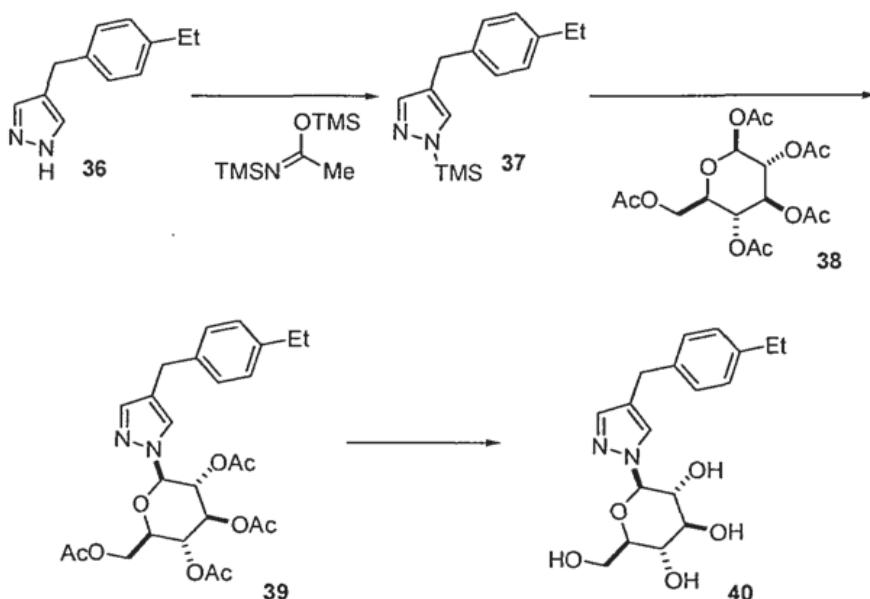


En el esquema anterior, n-Bu es un grupo n-butilo y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 5 (1) Se agitó una disolución de 4-(bromometil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol 32 (500 mg) (véase Federico G. H. et al., J. Med. Chem. (1979) 29, 496), tri-n-butil(4-ethylfenil)estaño 33 (604 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (59 mg) en tetrahidrofuran (10 ml) con calentamiento a 70 °C durante 12 horas bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y entonces se añadió una disolución de fluoruro de potasio acuosa a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se lavó el filtrado con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10-50:50) para dar 4-(4-ethylfenilmethyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol 34 (90 mg) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 518 (M+H).  
10 (2) A partir del compuesto de tetraacetato 34 anterior, se preparó el 4-(4-ethylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol 35 deseado de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 350 (M+H).

Ejemplo de referencia 110: 4-(4-ethylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)pirazol

20



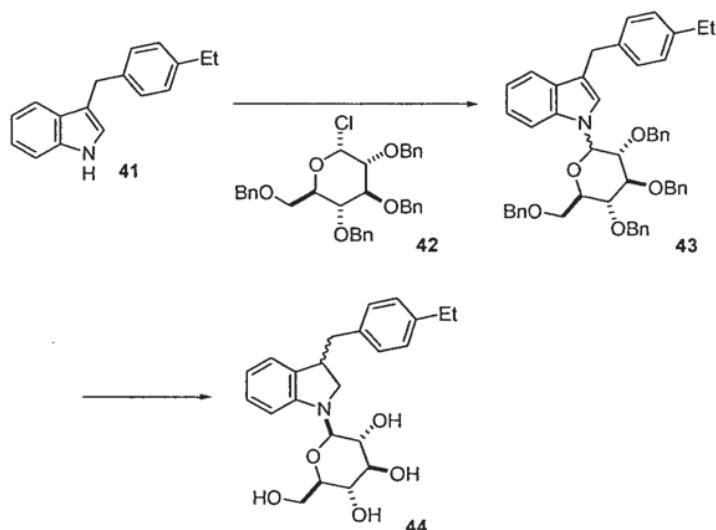
En el esquema anterior, TMS es un grupo trimetilsilico y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 25 (1) A una disolución de 4-(4-ethylfenilmethyl)pirazol 36 (495 mg) en acetonitrilo (2,0 ml) se le añadió N,O-

bis(trimetilsilil)acetamida (1,05 ml) y se agitó la mezcla con calentamiento a 60 °C durante 2,5 horas bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 4-(4-etylfenilmethyl)-1-trimetilsililpirazol 37 en bruto, que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

- 5 (2) Se disolvió el compuesto de N-sililo 37 anterior en dicloroetano (7,0 ml) y al mismo se le añadieron polvo de tamiz molecular 4A (500 mg), 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosa 38 (1,04 g) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,51 ml). Se agitó la mezcla con calentamiento a 80 °C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminaron por filtración los materiales insolubles. Posteriormente, se vertió el filtrado en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se extrajo la mezcla dos veces con diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20-50:50) para dar 4-(4-etylfenilmethyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)pirazol 39 (610 mg) como un semisólido incoloro. APCI-masas m/Z 517 (M+H).  
10 (3) A partir del compuesto de tetraacetato 39 anterior, se preparó el 4-(4-etylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)pirazol 40 deseado de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 349 (M+H).

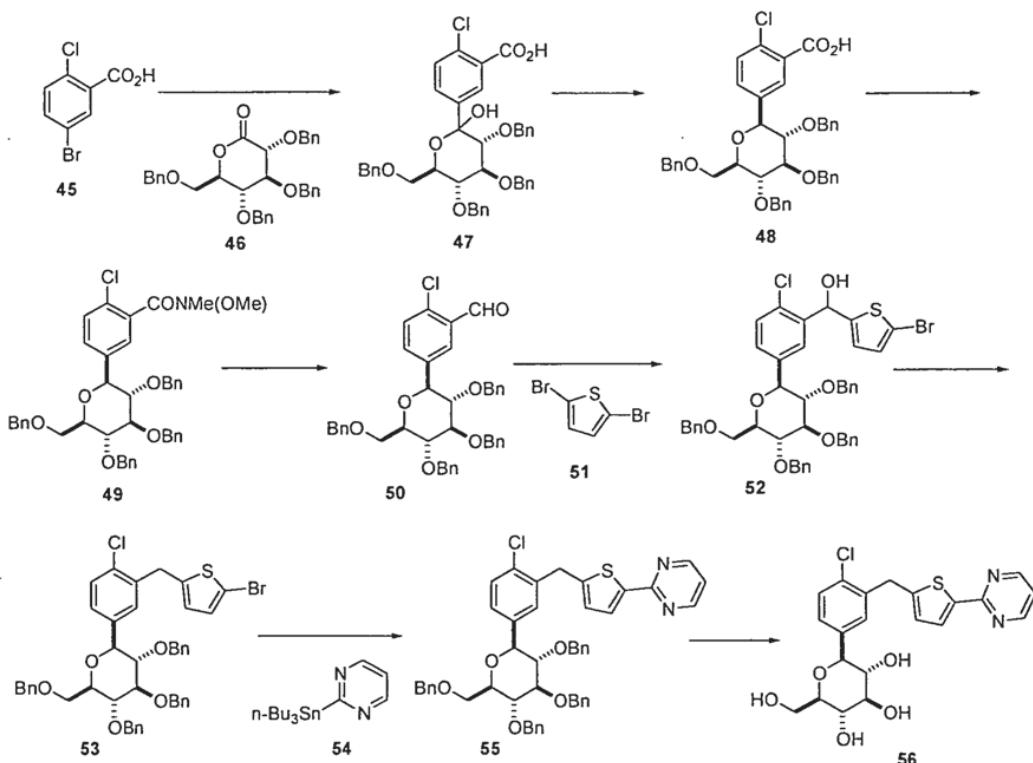
Ejemplo de referencia 118: 3-RS-(4-etylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,3-dihidroindol



En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 25 (1) A una suspensión de hidróxido de potasio en polvo (953 mg) y sulfato de sodio (6,0 g) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió 3-(4-etylfenilmethyl)-1H-indol 41 (500 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de bencilcloro- $\alpha$ -D-glucosa 42 (3,0 g) (véase Cicchillo R. M. et al., Carbohydrate Research (2000) 328, 431) en acetonitrilo (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en disolución de ácido clorhídrico acuosa 2 N y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-85:15) para dar 3-(4-etylfenilmethyl)-1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\alpha$  $\beta$ -D-glucopiranosil)-1H-indol 43 (1,04 g) como un jarabe de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 758 (M+H).  
30 (3) A partir del compuesto de tetrabencilo 43 anterior, se preparó el 3-RS-(4-etylfenilmethyl)-1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,3-dihidroindol 44 deseado de manera similar al ejemplo de referencia 108-(2) como un polvo de color rosa pálido. APCI-masas m/Z 400 (M+H).

Ejemplo de referencia 119: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno

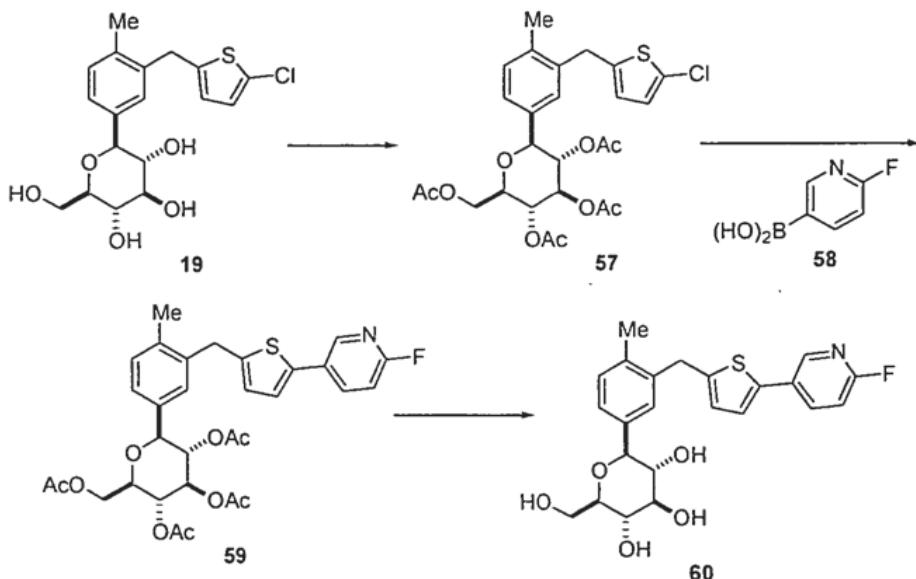


En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 5 (1) A una disolución de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico 45 (1,22 g) en una mezcla de tetrahidrofuran (20 ml)-tolueno (20 ml) se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 4,26 ml) a -78 °C bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucolactona 46 (2,16 g) en tolueno (10 ml) y se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción mediante la adición de disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 47 en bruto como un aceite, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.
- 10 (2) Se disolvió el compuesto 47 en bruto anterior en diclorometano (30 ml) y al mismo se le añadieron gota a gota triisopropilsilano (2,46 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (1,52 ml) a -78 °C. Posteriormente, se agitó la mezcla a 0 °C durante una hora y a la misma se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se agitó la mezcla adicionalmente durante 20 minutos. Se acidificó la mezcla de reacción mediante la adición de disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1-50:1) para dar el compuesto 48 (1,41 g) como un aceite.
- 15 (3) Se disolvió el compuesto 48 (1,41 g) en diclorometano (10 ml) y al mismo se le añadió cloruro de oxalilo (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el cloruro de ácido correspondiente. Se disolvió el compuesto en cloroformo (10 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (390 mg) y trietilamina (1,12 ml) en cloroformo (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %, agua, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1-2:1) para dar el compuesto 49 (784 mg) como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 739/741 (M+NH<sub>4</sub>).
- 20 (4) Se disolvió el compuesto 49 (1,22 g) en tetrahidrofuran (20 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (disolución en tolueno 1,0 M, 4,2 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. A la misma se le añadió disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto 50 (771 mg) como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 680/682 (M+NH<sub>4</sub>).

- (5) Se disolvió 2,5-dibromotifeno 51 (1,31 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,59 M, 2,01 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. A la misma se le añadió gota a gota una disolución del compuesto 50 anterior (2,40 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas. A la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1:4:1) para dar el compuesto 52 (2,62 mg) como un aceite de color marrón pálido. APCI-masas m/Z 842/844 (M+NH<sub>4</sub>).
- (6) Se trató el compuesto 52 de manera similar al ejemplo de referencia 3-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmethyl)-4-clorobenceno 53 como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 826/828 (M+NH<sub>4</sub>).
- (7) Se agitó un disolvente mezclada del 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmethyl)-4-clorobenceno 53 anterior (200 mg), tri-n-butil(2-pirimidinil)estaño 54 (137 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9 mg) en N-metil-2-pirrolidinona (5 ml) a 100 °C durante 7 horas bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y posteriormente con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1:2:1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmethyl)benceno 55 (93 mg) como un aceite de color marrón pálido. APCI-masas m/Z 826/828 (M+NH<sub>4</sub>).
- (8) A una disolución del 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmethyl)benceno 55 anterior (90 mg) en etanotiol (1,5 ml) se le añadió complejo de trifluoruro de boro · éter (0,42 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla otra vez hasta 0 °C y a la misma se le añadieron una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y una disolución de tiosulfato de sodio acuosa. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y tetrahidrofurano y se secó el extracto sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1:9:1) para dar el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmethyl)benceno 56 deseado (27 mg) como un polvo de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 449/451 (M+H).

Ejemplo 120: 1-(β-D-glucopiranosil)-3-(6-(2-fluoro-3-piridil)-2-tienilmethyl)-4-metilbenceno



En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- (1) Se trató el compuesto 19 obtenido en el ejemplo de referencia 4 de manera similar al ejemplo de referencia 106-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmethyl)-4-metilbenceno 57 como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 570/572 (M+NH<sub>4</sub>).
- (2) Se agitó una disolución del 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmethyl)-4-metilbenceno 57 anterior (200 mg), ácido 6-fluoropiridin-3-borónico 58 (117 mg), aducto de tri-terc-butilfosfina · ácido tetrafluorobórico (24 mg), fluoruro de potasio (80 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (27 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente durante 2 días bajo atmósfera de argón. A la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó el

extracto sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10-70:30) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 59 (44 mg) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 631 (M+NH<sub>4</sub>).

5 (3) Se disolvió el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 59 anterior (39 mg) en 1,4-dioxano (4 ml)-tetrahidrofurano (4 ml) y al mismo se le añadió hidróxido de sodio 2 N (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se acidificó la mezcla mediante la adición de una disolución de ácido cítrico acuosa y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 60 deseado (34 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 463 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo de referencia 121: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno

15 Se obtuvo el compuesto objetivo de manera similar al ejemplo de referencia 1, a partir de 5-bromo-2-cloro-1-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno. APCI-masas m/Z 478/480 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo 122: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-dimetilaminofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

20 (1) Se usaron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 obtenido en el ejemplo 120 (1) y ácido 3-dimetilaminofenilborónico y se trajeron de manera similar al ejemplo 120-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-dimetilaminofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masas m/Z 638 (M+H).  
 25 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-dimetilaminofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 470 (M+H).

Ejemplo 123:

1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno

30 (1) Se calentó una disolución mezclada de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 53 (1,24 g) obtenido en el ejemplo de referencia 119-(6), ácido 3-cianofenilborónico (270 ml), 35 dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (54 mg) y disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (2,3 ml) en 1,2-dimetoxietano (12 ml) a reflujo durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1-5:1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno (1,12 g) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 849/851 (M+NH<sub>4</sub>).  
 40 (2) Se usó el 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)benceno anterior y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 3-(3) para dar el compuesto objetivo como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 489/491 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo de referencia 124: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(5-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno

45 (1) Se calentó una disolución mezclada de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 (600 mg) obtenido en el ejemplo 120-(1), tri-n-butil(5-pirimidinil)estaño (600 mg), aducto de tri-terc-butilfosfina · ácido tetrafluorobórico (116 mg), fluoruro de cesio (414 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (91 mg) en 1,4-dioxano (18 ml) a reflujo a 100 °C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25-40:60) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(5-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno (266 mg) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 597 (M+H).  
 50 (2) Se usó el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(5-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno anterior y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el compuesto objetivo como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 429 (M+H).

Ejemplo de referencia 125: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(2-fenil-5-tiazolilmetil)benceno

60 Se preparó el compuesto objetivo de manera similar al ejemplo de referencia 1, partiendo de 5-bromo-2-cloro-1-(2-fenil-5-tiazolilmetil)benceno. APCI-masas m/Z 448/450 (M+H).

Ejemplo de referencia 126: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Se usó 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno obtenido en el ejemplo 19 y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 106-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 590/592 (M+NH<sub>4</sub>).

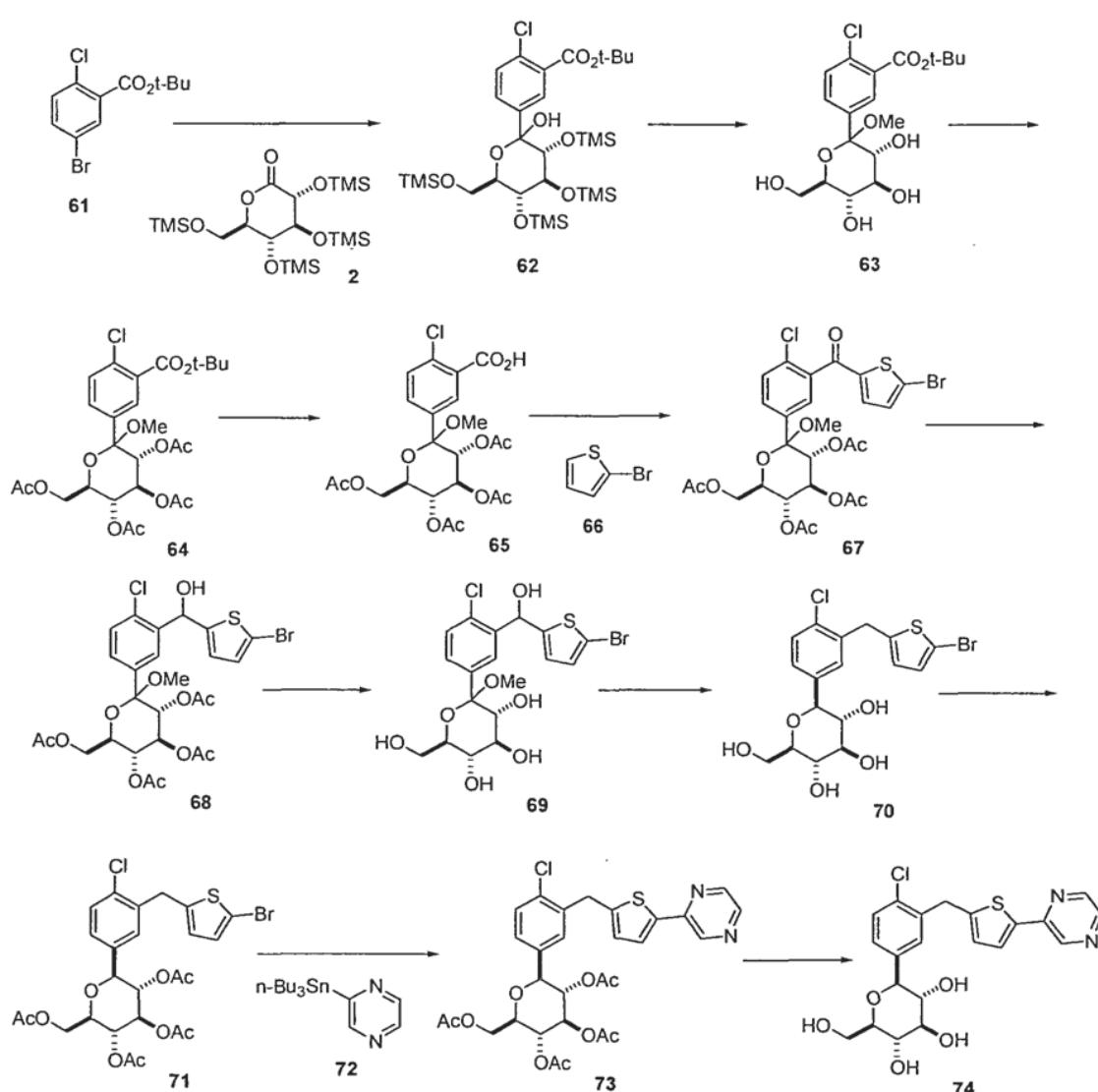
5 (2) Se usaron el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno anterior y tri-n-butil(3-piridil)estaño y se trataron de manera similar al ejemplo de referencia 124 para dar el compuesto objetivo como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 448/450 (M+H).

10 Ejemplo 127: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

(1) Se usaron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 obtenido en el ejemplo 120-(1) y ácido 3-cianofenilborónico y se trataron de manera similar al ejemplo 120-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masas m/Z 637 (M+NH<sub>4</sub>).

15 (2) Se usó el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el compuesto objetivo como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 469 (M+NH<sub>4</sub>).

20 Ejemplo de referencia 128: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmetil)benceno



En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

25 (1) Se enfrió una disolución de bromuro de mesitilo (4,74 g) en tetrahidrofurano (100 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota t-butil-litio (disolución en pentano de 1,43 M, 33 ml). Se agitó la mezcla a de -30 a -20 °C durante una hora y entonces se añadió gota a gota una disolución mezclada de

5-bromo-2-clorobenzoato de t-butilo 61 (4,94 g) y 2,3,4,6-tetraquis-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona 2 (véase el documento USP 6.515.117) (11,10 g) en tetrahidrofurano (70 ml) a la misma a -78 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora para dar el compuesto 62. Sin aislar este compuesto, se añadió una disolución de ácido metanosulfónico (3,75 ml) en metanol (50 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a 0 °C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo dos veces. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para dar un compuesto de metil éter 63 (4,55 g) del lactol como un polvo de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 422/424 (M+NH<sub>4</sub>).

5 (2) Se trató el compuesto 63 de manera similar al ejemplo de referencia 106-(1) para dar el compuesto 64. APCI-masas m/Z 590/592 (M+NH<sub>4</sub>).

10 (3) Se agitó una disolución del compuesto 64 anterior (7,10 g) en ácido fórmico (50 ml) a 50 °C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo a destilación azeotrópica con tolueno, dos veces, para dar el compuesto 65 como un polvo incoloro. Sin purificación adicional, se disolvió este compuesto en diclorometano (50 ml). Al mismo se le añadieron cloruro de oxalilo (1,3 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el cloruro de ácido correspondiente, que se disolvió en dicloroetano (50 ml), sin purificación adicional. A la disolución se le añadió 2-bromotifeno 66 (2,63 g) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A la misma se le añadió gradualmente cloruro de aluminio (8,26 g) y posteriormente se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1-5:1) para dar el compuesto 67 (7,01 g) como un polvo de color amarillento pálido. APCI-masas m/Z 678/680 (M+NH<sub>4</sub>).

15 (4) Se disolvió el compuesto de cetona 67 anterior (7,01 g) en etanol (50 ml) y al mismo se le añadió borohidruro de sodio (401 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la disolución sucesivamente con agua, disolución de ácido clorhídrico acuosa 2 N, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 68 como un polvo de color amarillo pálido, que se disolvió en metanol (50 ml) sin purificación adicional. A la disolución, se le añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28 %, 5 gotas) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un compuesto desacetilado 69 como un polvo de color amarillo pálido. Sin purificación adicional, se disolvió en diclorometano (170 ml) - acetonitrilo (70 ml) y al mismo se le añadió trietilsilano (10,2 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Al mismo se le añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (8,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó el extracto sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 1-(β-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmethyl)-4-clorobenceno 70 en bruto como un polvo de color marrón pálido. Sin purificación adicional, se disolvió en diclorometano (30 ml) y al mismo se le añadieron anhídrido acético (10,0 ml), piridina (8,57 ml) y 4-dimetilaminopiridina (258 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la disolución sucesivamente con agua, disolución de ácido clorhídrico acuosa 1 N, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó la disolución sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en metanol para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmethyl)-4-clorobenceno 71 (3,17 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 634/636 (M+NH<sub>4</sub>).

20 (5) Se disolvió el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmethyl)-4-clorobenceno 71 anterior (600 mg) en 1,4-dioxano (11 ml). Al mismo se le añadieron tri-n-butil(pirazinil)estaño 72 (720 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (206 mg) y yoduro de cobre (I) (51 mg) y se agitó la mezcla con calentamiento a 100 °C durante 1,5 horas, con irradiación mediante microondas (500 W). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se lavó el filtrado con agua. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25-30:70) y se cristalizó en hexano-dietil éter para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmethyl)benceno 73 (263 mg) como cristales de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 617/619 (M+H).

25 (6) Se usó el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmethyl)benceno 73 anterior y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-pirazinil-2-tienilmethyl)benceno 74 deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 449/451 (M+H).

30 60 Ejemplo de referencia 129: 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etoxybenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno  
Se usó 5-bromo-2-cloro-1-(6-etoxybenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 482/484 (M+NH<sub>4</sub>).

35 65 Ejemplo 130: 1-(β-D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmethyl)-4-metilbenceno

5 (1) Se usaron 1-(2,3,4,-6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetil)-4-metilbenceno 57 obtenido en el ejemplo 120-(1) y ácido 3-formilfenilborónico y se trataron de manera similar al ejemplo 120-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno. APCI-masas m/Z 640 (M+NH<sub>4</sub>).

10 (2) Se disolvió el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior (100 mg) en diclorometano (2 ml) y al mismo se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =9:1:1:1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno (82 mg). APCI-masas m/Z 662 (M+NH<sub>4</sub>).

15 (3) Se usó el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno obtenido anteriormente y se trató de manera similar al ejemplo 120-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 494 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo de referencia 131: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno

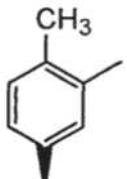
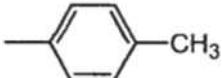
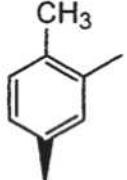
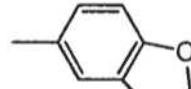
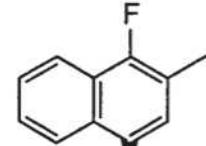
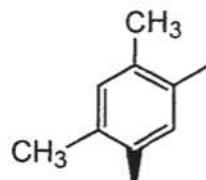
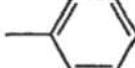
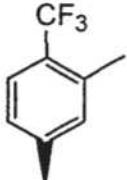
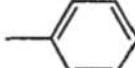
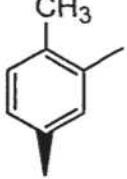
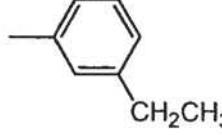
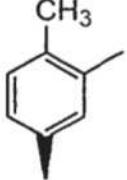
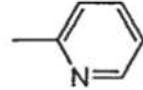
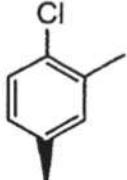
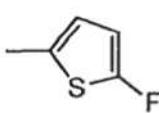
20 Se usó 5-bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno y se trató de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 442/444 (M+H).

25 De manera similar al método dado a conocer en cualquiera de los ejemplos o ejemplos de referencia anteriores, se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 4 a continuación a partir de los materiales de partida correspondientes. Los números mostrados en la columna de "método de preparación" en la tabla indican el número de ejemplo o número de ejemplo de referencia según el cual se llevó a cabo la preparación de manera similar.

Tabla 4

Ejemplo	Anillo A	R <sup>4a</sup>	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
132			1	512 (M+NH <sub>4</sub> )
133			1	512 (M+NH <sub>4</sub> )
134			4	472 (M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

Ejemplo	Anillo A	R <sup>4a</sup>	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
135			4	458(M+NH <sub>4</sub> )
136*			4	486(M+NH <sub>4</sub> )
137*		C1	1	456/458(M+NH <sub>4</sub> )
138*			2	458(M+NH <sub>4</sub> )
139*			2	498(M+NH <sub>4</sub> )
140			1	472(M+NH <sub>4</sub> )
141*			1	428(M+H)
142			4	488/490(M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

Ejemplo	Anillo A	R <sup>4a</sup>	Método de preparación	APCI-masas (m/Z)
143*			1	428(M+H)
144			1	474(M+NH4)
145*			1	488(M+NH4)
146			1	463(M+NH4)
147*		CF <sub>3</sub>	1	436(M+NH4)
148			1	468(M+NH4)
149			1	462(M+NH4)
150			103	484(M+H)

(continuación)

Ejemplo de referencia 157: 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-isopropiloxibenzo[b]thiophen-2-ilmetil)benceno

5 Se trató 5-bromo-2-cloro-1-(6-isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 496/498 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo de referencia 158: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno

(1) Se disolvió 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-cloro-2-tienilmetyl)-4-metilbenceno 57 (12,0 g) obtenido en el ejemplo 120-(1) en tetrahidrofurano (120 ml) y metanol (360 ml) y al mismo se le añadieron trietilamina (24,2 ml) y catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, 3,6 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles, se lavaron con tetrahidrofurano y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo, se lavó sucesivamente con una disolución de ácido cítrico acuosa al 5 %, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el residuo en etanol para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetyl)benceno (7,79 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 536 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 368 (M+NH<sub>4</sub>).

5 Ejemplo de referencia 159: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

(1) Se disolvió 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(2-tienilmetil)benceno (11,08 g) obtenido en el ejemplo de referencia 158-(1) en cloroformo (100 ml) y al mismo se le añadió gota a gota a 0 °C una disolución de bromo (3,71 g) en cloroformo (13 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1,5 horas y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió la mezcla en una disolución de tiosulfato de sodio acuosa al 10 % y una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se extrajo la mezcla dos veces con cloroformo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20-67:33) para dar

10 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno (7,13 g) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 614/616 (M+NH<sub>4</sub>).

15 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 446/448 (M+NH<sub>4</sub>).

20 Ejemplo de referencia 160: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-feniltiofeno y 3-bromobenzaldehído de manera similar al ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 430 (M+NH<sub>4</sub>).

25 Ejemplo de referencia 161: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

(1) Se disolvió 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno (500 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 159-(1) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) y al mismo se le añadieron cianuro de zinc (98 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (77 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (47 mg) y polvo de zinc (14 mg). Se calentó la mezcla con agitación a 120 °C durante la noche. Se enfrió la disolución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y agua y se eliminaron por filtración los materiales insolubles. Se lavó la fase orgánica del filtrado dos veces con agua y sucesivamente se lavó con salmuera. Tras secar la misma sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-metilbenceno (207 mg) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 561 (M+NH<sub>4</sub>).

30 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-ciano-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 393 (M+NH<sub>4</sub>).

40 Ejemplo de referencia 162: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno

Se trató 4-bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 482 (M+H).

45 Ejemplo de referencia 163: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno

Se trató 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) de manera similar al ejemplo 106-(3) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 466/468 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo de referencia 164: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(2-pirimidinil)-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno obtenido en el ejemplo de referencia 159-(1) y tri-n-butil-(2-pirimidinil)estaño 54 de manera similar al ejemplo de referencia 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 429 (M+H).

Ejemplo de referencia 165: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-metil-3-(5-(2-tiazolil)-2-tienilmetil)benceno

60 Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno obtenido en el ejemplo 159-(1) y tri-n-butil(2-tiazolil)estaño de manera similar al ejemplo de referencia 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 434 (M+H).

Ejemplo de referencia 166: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etyl-3-piridilmetil)benceno

Se trató 5-bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 394/396 (M+H).

5 Ejemplo de referencia 167: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-etilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trataron 6-etilbenzo[b]tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar al ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 466/468 (M+H).

10 Ejemplo 168: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

15 (1) Se disolvió 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 (500 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) y al mismo se le añadieron ácido 6-fluoropiridin-3-borónico 58 (228 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (94 mg) y fluoruro de cesio (738 mg). Se calentó la mezcla a refljo durante 30 minutos. Se vertió la disolución de reacción en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25-60:40) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno (454 mg) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 634/636 (M+H).

20 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 483 (M+NH<sub>4</sub>), 466 (M+H).

25 Ejemplo 169: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-metoxi-3-piridil)-2-tienilmetil)benceno

30 Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) y ácido 6-metoxipiridin-3-borónico de manera similar al ejemplo 168 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 478/480 (M+H).

Ejemplo 170: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-metoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

35 Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) y tri-n-butil(6-metoxi-2-piridil)estaño (véase Gros, Philippe; Fort, Yves. *Synthesis* (1999), 754-756) de manera similar al ejemplo de referencia 128-(5) y (6) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 478/480 (M+H).

40 Ejemplo de referencia 171: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno

Se trató 5-bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno de manera similar al ejemplo de referencia 2 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 437/439 (M+NH<sub>4</sub>).

45 Ejemplo de referencia 172: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno

Se trató 5-bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 431/433 (M+H).

50 Ejemplo 173: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) y tri-n-butil(6-etoxi-2-piridil)estaño (véase el documento WO 00/74681) de manera similar al ejemplo de referencia 128-(5) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 660/662 (M+H).

55 (2) Se disolvió el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno anterior (245 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), al mismo se le añadió una disolución de hidruro de sodio (aceite, 9 mg) en etanol (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 -90:10) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(6-etoxi-2-piridil)-2-tienilmetil)benceno deseado (145 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 429/494 (M+H).

Ejemplo de referencia 174: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

65 Se trató 5-bromo-2-cloro-1-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 496/498 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo de referencia 175: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5 Se trató 5-bromo-2-cloro-1-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno de manera similar al ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 500/502 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo 176: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

10 (1) Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno del ejemplo de referencia 159-(1) y ácido 4-formilfenilborónico de manera similar al ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 640 (M+NH<sub>4</sub>).

15 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior de manera similar al ejemplo 130-(2) para dar el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 662 (M+NH<sub>4</sub>).

20 (3) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 494 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo 177: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno

25 (1) Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-metilbenceno obtenido en el ejemplo de referencia 159-(1) y ácido 3,4-difluorofenilborónico de manera similar al ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 648 (M+NH<sub>4</sub>).

30 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 106-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-(3,4-difluorofenil)-2-tienilmetil)-4-metilbenceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 480 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo 178: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno

35 (1) Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) y ácido 3-formilfenilborónico de manera similar al ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 660/662 (M+NH<sub>4</sub>).

40 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno anterior de manera similar al ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 682/684 (M+NH<sub>4</sub>).

45 (3) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno anterior de manera similar al ejemplo 120-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 514/516 (M+NH<sub>4</sub>).

Ejemplo 179: 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno

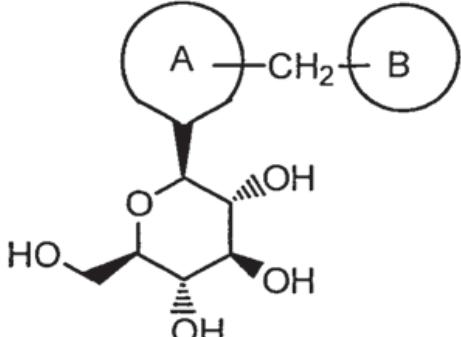
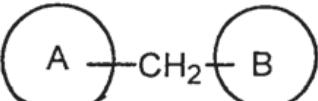
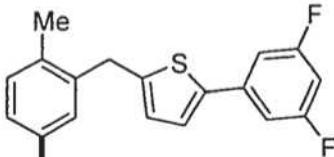
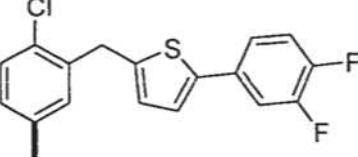
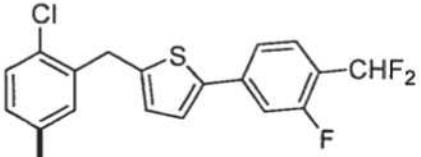
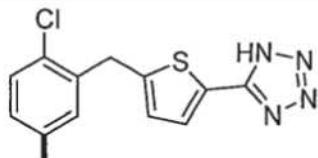
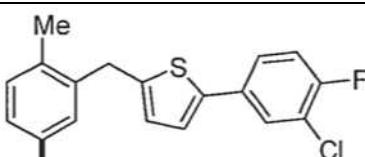
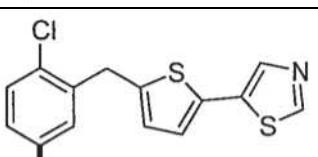
50 (1) Se trataron 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-(5-bromo-2-tienilmetil)-4-clorobenceno 71 obtenido en el ejemplo de referencia 128-(4) y ácido 4-formilfenilborónico de manera similar al ejemplo 168-(1) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 660/662 (M+NH<sub>4</sub>).

55 (2) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-formilfenil)-2-tienilmetil)benceno anterior de manera similar al ejemplo 130-(2) para dar 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 682/684 (M+NH<sub>4</sub>).

(3) Se trató el 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno anterior de manera similar al ejemplo de referencia 120-(3) para dar el 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-(4-difluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 514/516 (M+NH<sub>4</sub>).

55 Se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 5, a continuación, de manera similar a una de los ejemplos o ejemplos de referencia anteriores a partir de los materiales de partida correspondientes.

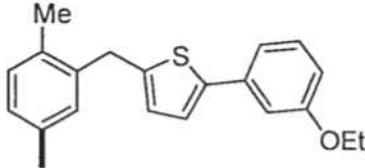
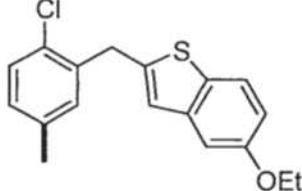
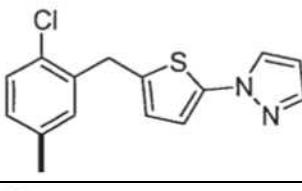
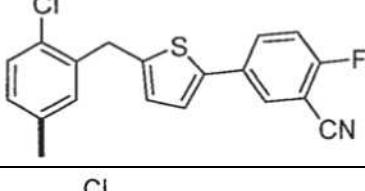
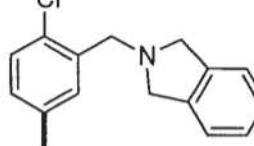
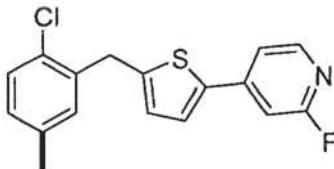
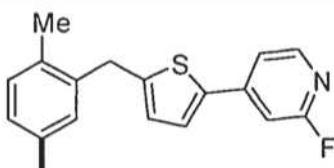
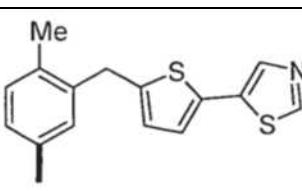
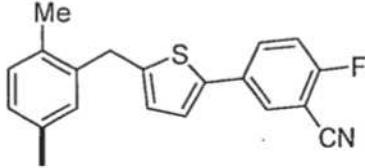
Tabla 5

		
Ejemplos		APCI-masas (m/Z)
180		480 (M+NH4)
181		500/502 (M+NH4)
182		532/534 (M+NH4)
183*		437/439* (M-H) (*ESI-masas)
184		496/498 (M+NH4)
185*		454/456 (M+H)

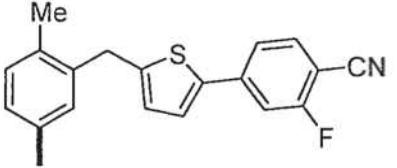
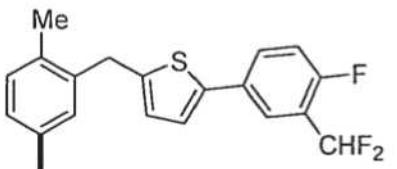
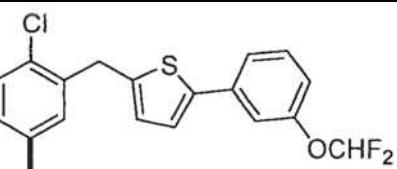
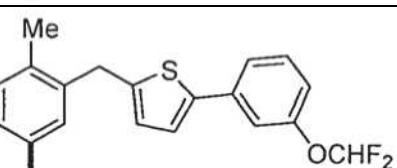
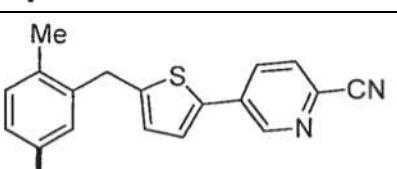
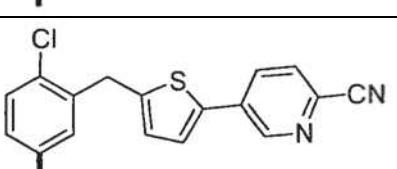
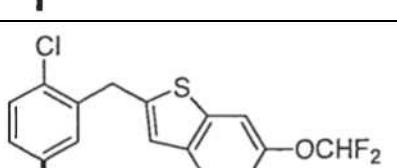
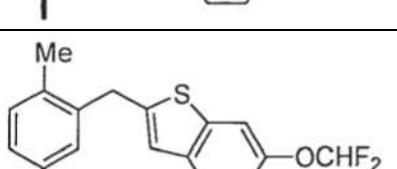
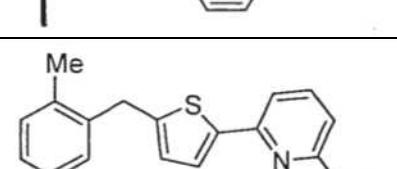
(continuación)

186		470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
187		500/502 (M+NH <sub>4</sub> )
188		516/518 (M+NH <sub>4</sub> )
189*		454/456 (M+H)
190		458 (M+H)
191		458 (M+H)
192*		434 (M+H)
193*		450 (M+NH <sub>4</sub> )
194		507/509 (M+NH <sub>4</sub> )

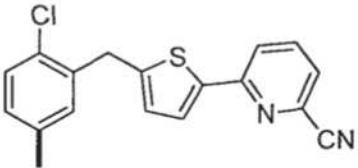
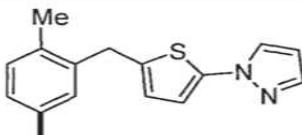
(continuación)

195		488 (M+NH <sub>4</sub> )
196*		482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
197*		437/439 (M+H)
198		507/509 (M+NH <sub>4</sub> )
199*		406/408 (M+H)
200		466/468 (M+H)
201		446 (M+H)
202*		434 (M+H)
203		487 (M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

204		487 (M+NH <sub>4</sub> )
205		512 (M+NH <sub>4</sub> )
206		530/532 (M+NH <sub>4</sub> )
207		510 (M+NH <sub>4</sub> )
208		470 (M+NH <sub>4</sub> )
209		490/492 (M+NH <sub>4</sub> )
210*		504/506 (M+NH <sub>4</sub> )
211*		484 (M+NH <sub>4</sub> )
212		470 (M+NH <sub>4</sub> )

(continuación)

213		490/492 (M+NH <sub>4</sub> )
214*		417 (M+H)

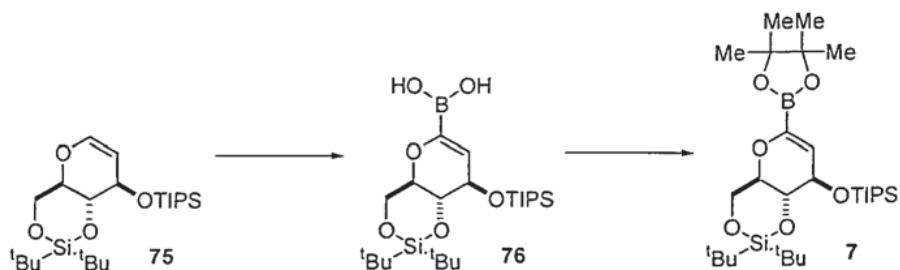
\* no abarcado por la presente invención

Síntesis 1: 3-bromo-1-(5-ethyl-2-tienilmetil)benceno

- 5 (1) Se enfrió una disolución de 1,3-dibromobenceno (3,7 g) en tetrahidrofurano (25 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 5,55 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 10 minutos y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de 5-ethyl-2-tiofencarboxaldehído (2,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio saturada y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3-85:15) para dar 3-bromofenil-5-ethyl-2-tienilmetanol (2,97 g) como un jarabe de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O).
- 10 (2) Se disolvió el 3-bromofenil-5-ethyl-2-tienilmetanol anterior (2,90 g) en diclorometano (38 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadieron trietilsilano (6,18 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (2,45 ml) y se calentó gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente a lo largo de un periodo de una hora. Se basificó la mezcla con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se recogió la fase de diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar el 3-bromo-1-(5-ethyl-2-tienilmetil)benceno deseado (2,57 g) como un jarabe incoloro. APCI-masas m/Z 281/283 (M+H).
- 15
- 20

Síntesis 2: 5-bromo-1-(4-ethylfenilmetil)-1H-piridin-2-ona

- 25 Se disolvieron 5-bromo-1H-piridin-2-ona (1,04 g) y bromuro de 4-ethylbencilo (1,43 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y a los mismos se les añadió carbonato de potasio (1,66 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1-3:1) para dar 5-bromo-1-(4-ethylfenilmetil)-1H-piridin-2-ona (1,58 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 292/294 (M+H).
- 30

Síntesis 3:

- 35 En el esquema anterior, los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

- 40 (1) Se enfrió una disolución de glucal silitado 75 (véase Parker *et al.*, Org. Lett. 2000, 2, 497-499) (7,00 g) en tetrahidrofurano (70 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la misma se le añadió gota a gota t-butil-litio (disolución en pentano 1,45 M, 49,0 ml) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos y entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla otra vez hasta -78 °C y a la misma se le añadió borato de trimetilo (8,90 ml) en una porción. Tras 15 minutos, se calentó la disolución de reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de un periodo de una hora y a la misma se le añadió agua (100 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30

minutos y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavó el extracto con agua y entonces se lavó con salmuera. Se secó el producto resultante sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 76, que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

(2) Se disolvió la cantidad total del compuesto 76 anterior en tolueno (65 ml) y al mismo se le añadió pinacol (2,24 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 17 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 7 (10,4 g) como un semisólido de color amarillo, que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional. APCI-masas m/Z 569 (M+H).

#### Síntesis 4: 5-bromo-2-metilbenzaldehído

(1) Se disolvió 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (véase la publicación de patente no examinada japonesa n.º 9-263549) (16,12 g) en metanol (100 ml) y al mismo se le añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa al 10 % (50 ml). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 40 minutos. Con enfriamiento con hielo, se ajustó la mezcla a pH 1 mediante la adición de disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % y se diluyó con agua. Se recogió el polvo precipitado mediante filtración y se secó para dar ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (14,1 g). ESI-masas m/Z 213/215 (M-H).

(2) Se suspendió el ácido 5-bromo-2-metilbenzoico anterior (10,0 g) en diclorometano (100 ml) y al mismo se le añadieron cloruro de oxalilo (8,1 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-metilbenzoilo. Se disolvió este cloruro de benzoilo en diclorometano (200 ml) y al mismo se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12,3 g). A la mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %, agua, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-metilbenzamida (12,25 g) como un aceite. APCI-masas m/Z 258/260 (M+H).

(3) Se enfrió una disolución de la N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-metilbenzamida anterior (12,2 g) en tetrahidrofurano (100 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gota a gota hidruro de diisobutil-aluminio (disolución en tolueno 1,0 M, 75 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % (50 ml) a la misma y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo dos veces y se lavó sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se solidificó el residuo para dar 5-bromo-2-metilbenzaldehído (8,73 g). APCI-masas m/Z 213/215 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O).

#### Síntesis 5: 5-bromo-2-cloro-1-(5-etyl-2-tienilmetil)benceno

(1) Se suspendió ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (5,00 g) en diclorometano (10 ml) y al mismo se le añadieron cloruro de oxalilo (2,2 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo. Se disolvieron este compuesto y 2-etyltofeno (2,38 g) en diclorometano (20 ml) y a los mismos se les añadió cloruro de aluminio (3,11 g) a 0 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % fría y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %, agua, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1) para dar 5-bromo-2-clorofenil 5-etyl-2-tienil cetona (5,29 g) como un aceite. APCI-masas m/Z 329/331 (M+H).

(2) Se enfrió una disolución de la 5-bromo-2-clorofenil 5-etyl-2-tienil cetona anterior (5,29 g) en diclorometano (50 ml)-acetonitrilo (50 ml) con enfriamiento con hielo y a la misma se le añadieron gota a gota trietilsilano (7,69 ml) y complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (6,1 ml). Posteriormente, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas y se enfrió otra vez con enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con cloroformo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-etyl-2-tienilmetil)benceno (4,52 g) como un líquido incoloro.

#### Síntesis 6: 3-bromo-1-(5-n-propil-2-tienilmetil)benceno

Se usaron ácido 3-bromobenzoico y 2-n-propiltiopheno y se trataron de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo.

#### Síntesis 7: 5-bromo-(5-etyl-2-tienilmetil)-2-metoxibenceno

5 (1) Se enfrió una disolución de 2-etyltofeno (3,00 g) en tetrahidrofuran (36 ml) hasta 0 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,56 M, 17,1 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y se enfrió hasta -78 °C y a la misma se le añadió gota a gota una suspensión de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (5,74 g) en tetrahidrofuran (60 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas, se calentó hasta 0 °C y a la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-85:15) para dar 5-bromo-2-metoxifenil-5-etyl-2-tienilmetanol (5,99 g) como un jarabe de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 309/311 (M+H-H<sub>2</sub>O).

10 (2) Se trató el 5-bromo-2-metoxifenil-5-etyl-2-tienilmetanol anterior de manera similar a la síntesis 1-(2) para dar 5-bromo-(5-etyl-2-tienilmetil)-2-metoxibenceno como un aceite. APCI-masas m/Z 311/313 (M+H).

15 Síntesis 8: 3-bromo-1-(5-etyl-2-tienilmetil)-4-metoxibenceno

20 Se usaron 2-etyltofeno y 3-bromo-4-metoxibenzaldehído y se trajeron de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

25 Síntesis 9: 3-bromo-1-(4-n-propil-2-tienilmetil)benceno

30 (1) Se usaron 3-n-propiltiofeno y 3-bromobenzaldehído y se trajeron de manera similar a la síntesis 7-(1) para dar 3-bromofenil-4-n-propil-2-tienilmetanol. APCI-masas m/Z 293/295 (M+H-H<sub>2</sub>O).

35 (2) Se añadió gota a gota una disolución del 3-bromofenil-4-n-propil-2-tienilmetanol anterior (2,4 g) en acetonitrilo (10 ml) a una disolución mezclada de clorotrimetilsilano (4,54 ml) y yoduro de sodio (5,36 g) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C, a lo largo de un periodo de 2 horas. Se agitó la mezcla adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 minutos y se enfrió otra vez hasta 0 °C. Se añadió una disolución acuosa (10 ml) de hidróxido de sodio (1,0 g) a la misma y se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 horas. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una disolución de tiosulfato de sodio acuosa, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 3-bromo-1-(4-n-propil-2-tienil)benceno (1,97 g) como un aceite incoloro.

40 Síntesis 10: 5-bromo-2-cloro-1-(5-n-propil-2-tienilmetil)benceno

45 Se usaron ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y 2-n-propiltiofeno y se trajeron de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo.

50 Síntesis 11: 5-bromo-2-metoxi-1-(5-n-propil-2-tienilmetil)benceno

55 Se usaron 2-n-propiltiofeno y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído y se trajeron de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 325/327 (M+H).

60 Síntesis 12: 3-bromo-1-(4-etyl-2-tienilmetil)benceno

65 Se usaron 3-etyltofeno y 3-bromobenzaldehído y se trajeron de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 281/283 (M+H).

70 Síntesis 13: 3-bromo-1-(4-cloro-5-etyl-2-tienilmetil)benceno

75 (1) A una disolución de 5-etyl-2-tiofencarboxaldehído (6,0 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (8,57 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó posteriormente con calentamiento a 60 °C durante 2 horas. Se añadió N-clorosuccinimida (4,00 g) adicionalmente a la misma y se agitó la mezcla adicionalmente con calentamiento a 60 °C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 33:1) para dar 4-cloro-5-etyl-2-tiofencarboxaldehído (3,1 g) como un aceite incoloro.

80 (2) Se trató el 4-cloro-5-etyl-2-tiofencarboxaldehído anterior de manera similar a la síntesis 1 para dar 3-bromo-1-(4-cloro-5-etyl-2-tienilmetil)benceno como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 347/349 (M+H+MeOH).

85 Síntesis 14: 5-bromo-2-cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

90 (1) A una disolución de 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianfteno (9,83 g) en etilenglicol (100 ml) se le añadieron hidrato de hidrazina (10,4 ml) e hidróxido de potasio (13,0 g) y se agitó la mezcla bajo atmósfera de argón a 190 °C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(hexano) para dar 4,5,6,7-tetrahidrotianafteno (2,75 g) como un aceite incoloro.

(2) Se trató el 4,5,6,7-tetrahidrotianafteno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 341/343 (M+H).

5 Síntesis 15: 5-bromo-2-cloro-1-(5-etil-4-metil-2-tienilmetil)benceno

Se trató 2-acetil-3-metiltiopheno de manera similar a la síntesis 14 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 329/331 (M+H).

10 Síntesis 16: 5-bromo-2-cloro-1-(2-tieno[3,2-b]tienilmetil)benceno

(1) Se trató ácido 5-bromo-2-clorobenzoico de manera similar a la síntesis 4-(2) y (3) para dar 5-bromo-2-clorobenzaldehído. APCI-masas m/Z 233/235 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O).

(2) Se trataron el 5-bromo-2-clorobenzaldehído anterior y tieno[3,2-b]tiofeno (véase Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1997, 3465 -3470) de manera similar a la síntesis 9 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(2-tieno[3,2-b]tienilmetil)benceno como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 343/345 (M+H).

Síntesis 17: 5-bromo-2-cloro-1-(5-cloro-2-tienilmetil)benceno

20 Se trató 2-clorotiopheno de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 18: 5-bromo-2-cloro-1-(5-fenilmetil-2-tienilmetil)benceno

25 Se trató 2-benzoiltiopheno de manera similar a la síntesis 14 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 377/379 (M+H).

Síntesis 19: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-tienil)-2-tienilmetil)benceno

30 Se usaron 2,2'-bitiopheno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) y se trataron de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 369/371 (M+H).

Síntesis 20: 5-bromo-1-(5-(5-cloro-2-tienil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

35 (1) Se calentó una disolución de 2-bromo-5-clorotiopheno (4,11 g), ácido tiofen-2-borónico (4,00 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,20 g) y disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (31,3 ml) en dimetoxietano (100 ml) a refluo bajo atmósfera de argón durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 2-(5-cloro-2-tienil)tiopheno (3,37 g) como un aceite de color amarillo pálido.

40 (2) Se usaron el 2-(5-cloro-2-tienil)tiopheno anterior y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) y se trataron de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-1-(5-(5-cloro-2-tienil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 383/385 (M+H).

Síntesis 21: 5-bromo-2-cloro-1-(4-cloro-5-etil-2-tienilmetil)benceno

45 Se trató 2-acetil-3-clorotiopheno (véase la publicación de patente no examinada japonesa n.º 2000-34230) de manera similar a la síntesis 14 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 347/349 (M+H).

Síntesis 22: 5-cloro-4-metiltiopheno

50 Se preparó el compuesto objetivo según un método descrito en la publicación de patente no examinada japonesa n.º 10-324632.

Síntesis 23: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(5-cloro-2-tienil)-2-tienilmetil)benceno

55 Se trataron 2-(5-cloro-2-tienil)tiopheno y ácido 5-bromo-2-clorobenzoico de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 24: 5-bromo-2-cloro-1-(5-trifluorometil-2-tienilmetil)benceno

60 Se trataron 2-trifluorometiltiopheno (véase la publicación de patente no examinada japonesa n.º 2000-34239) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

65 Síntesis 25: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Se trataron 2-(2-piridil)tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehido obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7-(1) para dar 5-bromo-2-clorofenil-5-(2-piridil)-2-tienilmethanol como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 380/382 (M+H).

(2) Se añadió una disolución del 5-bromo-2-clorofenil-5-(2-piridil)-2-tienilmethanol anterior (3,52 g) en ácido trifluoroacético (45 ml) a una disolución de borohidruro de sodio (1,75 g) en ácido trifluoroacético (45 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó ácido trifluoroacético a presión reducida. Se basificó el residuo con una disolución de hidróxido de potasio acuosa y se extrajo con dietil éter. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1:4:1) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmethyl)benceno (2,42 g) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 364/366 (M+H).

#### Síntesis 26: 5-bromo-1-(5-cloro-2-tienilmethyl)-2-fenilbenceno

(1) Se trataron ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (véase Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter *Synthesis* 1997, 1301-1304) y 2-clorotiofeno de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-1-(5-cloro-2-tienilmethyl)-2-yodobenceno como un aceite incoloro.

(2) A una disolución del 5-bromo-1-(5-cloro-2-tienilmethyl)-2-yodobenceno anterior (1,0 g) en dimetoxietano (10 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (310 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (85 mg) y disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (3,8 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante la noche. A la misma se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 5-bromo-1-(5-cloro-2-tienilmethyl)-2-fenilbenceno (683 mg) como un aceite.

#### Síntesis 27: 2-clorotieno[3,2-b]tiofeno

(1) Se enfrió una disolución de tieno[3,2-b]tiofeno (véase Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1997, 3465 -3470) (1,27 g) en tetrahidrofurano (30 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,59 M, 5,70 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos y se enfrió otra vez hasta -78 °C. A la misma se le añadió una disolución de hexacloroetano (2,14 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y se calentó hasta 0 °C. A la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 2-clorotieno[3,2-b]tiofeno (1,19 g) como un sólido.

#### Síntesis 28: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-metoxibenceno

Se trató tianafteno de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo. ESI-masas m/Z 331/333 (M-H).

#### Síntesis 29: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-clorobenceno

Se trataron tianafteno y 5-bromo-2-clorobenzaldehido obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

#### Síntesis 30: 3-bromo-1-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trataron 5-metilbenzo[b]tiofeno y 3-bromobenzaldehido de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

#### Síntesis 31: 3-bromo-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) A una disolución de 2,4-difluorobenzaldehido (5,0 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) se le añadieron tioglicolato de metilo (3,45 ml) y trietilamina (10 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1) para dar 6-fluoro-2-metoxicarbonilbenzo[b]tiofeno (1,32 g) como un polvo incoloro. CG-El-masas m/Z 210 (M).

(2) Se trató el 6-fluoro-2-metoxicarbonilbenzo[b]tiofeno anterior de manera similar a la síntesis 4-(1) para dar ácido 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico como un polvo incoloro. ESI-masas m/Z 195 (M-H).

(3) Se trató el ácido 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico anterior de manera similar a la síntesis 4-(2) para dar 6-fluoro-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoyl)benzo[b]tiofeno como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 240 (M+H).

(4) Se enfrió una disolución de 1,3-dibromobenceno (493 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 0,86 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió gota a gota una disolución del 6-fluoro-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoyl)benzo[b]tiofeno anterior (500 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y a la misma se le añadió una disolución de cloruro de

amonio acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5-85:15) para dar 3-bromofenil 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-il cetona (479 mg) como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 335/337 (M+NH<sub>4</sub>).

5 (5) Se trató la 3-bromofenil 6-fluorobenzo[b]tiofen-2-il cetona anterior de manera similar a la síntesis 5-(2) para dar 3-bromo-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un sólido incoloro.

Síntesis 32: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-fluorobenceno

10 Se trataron tianafteno y 3-bromo-4-fluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 33: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-etoxybenceno

15 Se trataron tianafteno y 5-bromo-2-etoxybenzaldehído de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 34: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-fluorobenceno

20 Se trataron tianafteno y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 35: 2-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-4-bromo-1-metoxinaftaleno

25 Se trataron 2,4-dibromo-1-metoxinaftaleno (véase J. Clayden, *et al.* Org. Lett., 5, (2003) 831) y benzo[b]tiofen-2-carboxaldehído de manera similar a la síntesis 1 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 36: 3-bromo-1-(5-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

30 Se trató ácido 5-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico de manera similar a la síntesis 31-(3), (4) y (5) para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 37: 3-bromo-1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

35 Se trató 3-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxaldehído de manera similar a la síntesis 1 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 38: 3-bromo-1-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trató 2,5-difluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 31 para dar el compuesto objetivo.

40 Síntesis 39: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-metilbenceno

(1) Se trató ácido 3-bromo-4-metilbenzoico de manera similar a la síntesis 4-(2) y (3) para dar 3-bromo-4-metilbenzaldehído como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 213/215 (M+H+MeOH).

45 (2) Se trataron el 3-bromo-4-metilbenzaldehído anterior y tianafteno de manera similar a la síntesis 7 para dar (benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-metilbenceno como un sólido incoloro.

Síntesis 40: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-5-metilbenceno

50 Se trataron 3,5-dibromotolueno y benzo[b]tiofen-2-carboxaldehído de manera similar a la síntesis 1 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 41: 5-bromo-2-cloro-1-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

55 Se trataron 5-metilbenzo[b]tiofeno y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 42: 5-bromo-2-cloro-1-(7-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

60 Se trataron 7-metilbenzo[b]tiofeno (véase Tilak, B. D. Tetrahedron 9 (1960) 76-95) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 43: 5-bromo-2-cloro-1-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

65 Se trataron 5-clorobenzo[b]tiofeno (véase Tilak, B. D. Tetrahedron 9 (1960) 76-95) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 44: 5-bromo-2-cloro-1-(5,7-dimetilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5 Se trataron 5,7-dimetilbenzo[b]tiofeno (véase Yoshimura, Y. et al., J. Med. Chem. 43 (2000) 2929-2937) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 45: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno

10 (1) Se enfrió una disolución de tianafteno (543 mg) en dietil éter (20 ml) hasta 0 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 1,74 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió gota a gota la mezcla de reacción a una disolución de N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-metilbenzamida (1,15 g) obtenida en la síntesis 4-(2) en dietil éter (10 ml) enfriado hasta -78 °C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. A la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-95:5) para dar 5-bromo-2-metilfenil benzo[b]tiofen-2-il cetona (995 mg) como un jarabe de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 331/333 (M+H).  
 15 (2) Se trató la 5-bromo-2-metilfenil benzo[b]tiofen-2-il cetona anterior de manera similar a la síntesis 5-(2) para dar 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno como un aceite incoloro.

Síntesis 46: 5-bromo-2-cloro-1-(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

20 Se trataron 6-metoxibenzo[b]tiofeno (véase el documento WO 97/25033) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 47: 5-bromo-2-cloro-1-(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

25 (1) Se trató 4-cloro-2-fluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 31-(1) y (2) para dar ácido 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico como cristales incoloros. ESI-masas m/Z 211/213 (M-H).  
 (2) Se agitó una disolución del ácido 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico anterior (3,0 g) y polvo de cobre (1,2 g) en quinolina (20 ml) a 210 °C durante 40 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter y se eliminaron por filtración los materiales insolubles. Se lavó el filtrado sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 6-clorobenzo[b]tiofeno (1,79 g) como cristales incoloros.  
 (3) Se trataron el 6-clorobenzo[b]tiofeno anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como cristales incoloros.

Síntesis 48: 5-bromo-2-cloro-1-(6-trifluorometilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

40 Se trató 2-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 49: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-4-clorobenceno

45 Se trató ácido 3-bromo-4-clorobenzoico de manera similar a la síntesis 39 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 50: 5-bromo-2-cloro-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

50 Se trató 2,4-difluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 51: 5-bromo-2-fluoro-1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

55 Se trataron 6-fluorobenzo[b]tiofeno producido en el procedimiento de preparación de la síntesis 50 y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 52: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-bromo-5-clorobenceno

60 Se trataron 1-cloro-3,5-dibromobenceno y benzo[b]tiofen-2-carboxaldehído de manera similar a la síntesis 1 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 53: 5-bromo-2-cloro-1-(7-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

65 Se trataron 7-metoxibenzo[b]tiofeno (véase el documento WO 02/094262) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 367/369

(M+H).

Síntesis 54: 5-bromo-2-cloro-1-(5-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

5 Se trajaron 5-metoxibenzo[b]tiofeno (véase el documento WO 97/25033) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 367/369 (M+H).

Síntesis 55: 5-bromo-2-cloro-1-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

10 Se trató 2,5-difluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 56: 5-bromo-2-cloro-1-(7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

15 Se trató 2,3-difluoro-4-metilbenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 369/371 (M+H).

Síntesis 57: 5-bromo-2-cloro-1-(4-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

20 Se trató 2,6-difluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 58: 5-bromo-2-cloro-1-(7-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trató 2,3-difluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo.

25 Síntesis 59: 5-bromo-2-cloro-1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trató 2-cloro-6-fluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 47 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 60: 5-bromo-2-fluoro-1-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

30 Se trajaron 5-fluorobenzo[b]tiofeno producido en el procedimiento de preparación de la síntesis 55 y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 61: 3-bromo-2-cloro-1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

35 (1) Se trató ácido 3-bromo-2-clorobenzoico (véase Frederic Gohier *et al.*, J. Org. Chem. (2003) 68 2030-2033) de manera similar a la síntesis 4-(2) para dar N-metoxi-N-metil-3-bromo-2-clorobenzamida como un aceite. APCI-masas m/Z 278/280/282 (M+H).

40 (2) Se trató la N-metoxi-N-metil-3-bromo-2-clorobenzamida anterior de manera similar a la síntesis 45 para dar 3-bromo-2-cloro-1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno como un sólido incoloro.

Síntesis 62: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-etilbenceno

45 (1) A una disolución de ácido 2-etilbenzoico (10,0 g) en diclorometano (50 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (7,0 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el cloruro de ácido correspondiente. Se disolvió el cloruro del ácido en metanol (60 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en dietil éter y se lavó sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 2-etilbenzoato de metilo, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

50 (2) Se mezcló el 2-etilbenzoato de metilo anterior con tamiz molecular 13X (polvo, 70 g) y mientras se agitaba la mezcla, se añadió gota a gota bromo (5,2 ml) a la misma a 80 °C. Se agitó la mezcla adicionalmente a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y a la misma se le añadieron carbonato de potasio (7,4 g), agua (70 ml) y metanol (350 ml) y se agitó la mezcla durante 8 horas. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se suspendieron en una disolución mezclada de metanol (500 ml)-agua (500 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se combinó el filtrado obtenido previamente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se destiló el residuo a presión reducida para dar 5-bromo-2-etilbenzoato de metilo (2,44 g). APCI-masas m/Z 260/262 (M+NH<sub>4</sub>).

55 (3) Se trató el 5-bromo-2-etilbenzoato de metilo anterior de manera similar a la síntesis 4-(1) y (2) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-etilbenzamida como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 272/274 (M+H).

60 (4) Se trajaron la N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-etilbenzamida anterior y tianafteno de manera similar a la síntesis 45 para dar 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-etilbenceno como un aceite.

Síntesis 63: 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-trifluorometilbenceno

- 5 (1) Se trató ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (véase Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter *Synthesis* 1997, 1301-1304) de manera similar a la síntesis 4-(2) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-yodobenzamida como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 370/372 (M+H).
- 10 (2) A una disolución de la N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-yodobenzamida anterior (2,67 g) en N-metil-2-pirrolidinona (12 ml) se le añadieron bromuro de cobre (I) (124 mg) y (difluoro)acetato de metil-fluorosulfonilo (1,34 ml) y se agitó la mezcla con calentamiento durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se añadió amoniaco acuoso diluido a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-85:15) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-trifluorometilbenzamida (1,59 g) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 312/314 (M+H).
- 15 (3) Se trataron la N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-trifluorometilbenzamida anterior y tianafteno de manera similar a la síntesis 45 para dar 1-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-bromo-2-trifluorometilbenceno como un sólido incoloro. ESI-masas m/Z 369/371 (M-H).

Síntesis 64: 5-bromo-2-cloro-1-(5-fenil-2-tienilmethyl)benceno

- 20 Se trató 2-feniltiofeno de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 363/365 (M+H).

Síntesis 65: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-metilfenil)-2-tienilmethyl)benceno

- 25 (1) Se trataron 2-yodotiofeno y ácido 4-metilfenilborónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(4-metilfenil)tiopheno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 175 (M+H).
- (2) Se trató el 2-(4-metilfenil)tiopheno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-metilfenil)-2-tienilmethyl)benceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 377/379 (M+H).

Síntesis 66: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-fluorofenil)-2-tienilmethyl)benceno

- 30 (1) Se trataron 2-fluorobromobenceno y ácido tiophen-2-borónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(2-fluorofenil)tiopheno como un líquido incoloro.
- 35 (2) Se trató el 2-(2-fluorofenil)tiopheno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-fluorofenil)-2-tienilmethyl)benceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 381/383 (M+H).

Síntesis 67: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmethyl)benceno

- 40 (1) Se trataron 2-yodotiofeno y ácido 4-fluorofenilborónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(4-fluorofenil)tiopheno como un polvo incoloro.
- (2) Se trató el 2-(4-fluorofenil)tiopheno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmethyl)benceno como un polvo incoloro.

Síntesis 68: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-etoxyfenil)-2-tienilmethyl)benceno

- 45 (1) Se trataron 2-bromotiofeno y ácido 4-etoxyfenilborónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(4-etoxyfenil)tiopheno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 205 (M+H).
- (2) Se trató el 2-(4-etoxyfenil)tiopheno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(4-etoxyfenil)-2-tienilmethyl)benceno como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 407/409 (M+H).

Síntesis 69: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(3-etoxyfenil)-2-tienilmethyl)benceno

- 50 (1) Se trataron 2-bromotiofeno y ácido 3-etoxyfenilborónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(3-etoxyfenil)tiopheno como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 205 (M+H).
- 55 (2) Se trataron el 2-(3-etoxyfenil)tiopheno anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 9 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(3-etoxyfenil)-2-tienilmethyl)benceno como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 407/409 (M+H).

Síntesis 70: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-etoxyfenil)-2-tienilmethyl)benceno

- 60 (1) Se trataron 2-yodotiofeno y ácido 2-etoxyfenilborónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(2-etoxyfenil)tiopheno como un sólido de color amarillo pálido.
- (2) Se trataron el 2-(2-etoxyfenil)tiopheno anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 9 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-(2-etoxyfenil)-2-tienilmethyl)benceno como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 407/409 (M+H).

Síntesis 71: 5-bromo-2-fluoro-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-feniltiopheno y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 347/349 (M+H).

Síntesis 72: 5-bromo-1-(5-(4-etoxyfenil)-2-tienilmetil)-2-fluorobenceno

Se trataron 2-(4-etoxyfenil)tiopheno obtenido en la síntesis 68-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 391/393 (M+H).

Síntesis 73: 5-bromo-1-(5-(2-etoxyfenil)-2-tienilmetil)-2-fluorobenceno

Se trataron 2-(2-etoxyfenil)tiopheno obtenido en la síntesis 70-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 391/393 (M+H).

Síntesis 74: 5-bromo-2-fluoro-1-(5-(2-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-(2-fluorofenil)tiopheno obtenido en la síntesis 66-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 365/367 (M+H).

Síntesis 75: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(3-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Se trataron 2-yodotiopheno y ácido 3-fluorofenilborónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(3-fluorofenil)tiopheno como un aceite.

(2) Se trató el 2-(3-fluorofenil)tiopheno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo como un polvo.

Síntesis 76: 5-bromo-1-(5-(3-etoxyfenil)-2-tienilmetil)-2-fluorobenceno

Se trataron 2-(3-etoxyfenil)tiopheno obtenido en la síntesis 69-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 391/393 (M+H).

Síntesis 77: 5-bromo-2-fluoro-1-(5-(3-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-(3-fluorofenil)tiopheno obtenido en la síntesis 75-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 78: 5-bromo-2-fluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-(4-fluorofenil)tiopheno obtenido en la síntesis 67-(1) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehido de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 79: 5-bromo-2-metil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trataron 2-feniltiopheno y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 343/345 (M+H).

Síntesis 80: 5-bromo-1-(5-(3-fluorofenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

Se trataron 2-(3-fluorofenil)tiopheno obtenido en la síntesis 75-(1) y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 81: 5-bromo-1-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

Se trataron 2-(4-fluorofenil)tiopheno obtenido en la síntesis 67-(1) y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 82: 5-bromo-2-metoxi-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

Se trató 2-feniltiopheno de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 359/361 (M+H).

Síntesis 83: 5-bromo-2-metil-1-(5-(3-metilfenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Se trataron 2-bromotiopheno y ácido 3-metilfenilborónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(3-metilfenil)tiopheno como un aceite incoloro.

(2) Se trataron el 2-(3-metilfenil)tiófeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 357/359 (M+H).

Síntesis 84: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(3-metilfenil)-2-tienilmetil)benceno

5 Se trataron 2-(3-metilfenil)tiófeno obtenido en la síntesis 83-(1) y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 377/379/381 (M+H).

10 Síntesis 85: 5-bromo-2-cloro-1-(5-(3-clorofenil)-2-tienilmetil)benceno

(1) Se trataron 2-bromotiofeno y ácido 3-clorofenilborónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(3-clorofenil)tiófeno como un aceite incoloro.

15 (2) Se trató el 2-(3-clorofenil)tiófeno anterior de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo como un aceite incoloro.

Síntesis 86: 5-bromo-1-(5-(3-clorofenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

20 Se trataron 2-(3-clorofenil)tiófeno obtenido en la síntesis 85-(1) y ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo como un aceite incoloro.

Síntesis 87: 5-bromo-1-(5-(3-metoxifenil)-2-tienilmetil)-2-metilbenceno

25 (1) Se trataron 3-metoxibromobenceno y ácido tiofen-2-borónico de manera similar a la síntesis 26-(2) para dar 2-(3-metoxifenil)tiófeno como un líquido de color amarillo. APCI-masas m/Z 191 (M+H).

(2) Se trataron el 2-(3-metoxifenil)tiófeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 9 para dar el compuesto objetivo como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 373/375 (M+H).

30 Síntesis 88: 4-bromo-2-(4-etilfenilmetil)-2H-isoquinolin-1-ona

Se trató 4-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (véase el documento EP0355750) de manera similar a la síntesis 2 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 342/344 (M+H).

35 Síntesis 89: 4-bromo-2-(4-etilfenilmetil)-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(1) A una disolución de 8-metil-2H-isoquinolin-1-ona (1,15 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota una disolución de bromo (1,26 g) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en éter para dar 4-bromo-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona (1,86 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 238/240 (M+H).

40 (2) Se trató la 4-bromo-8-metil-2H-isoquinolin-1-ona anterior de manera similar a la síntesis 2 para dar el compuesto objetivo como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 356/358 (M+H).

Síntesis 90: 4-bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiófeno

45 (1) Se enfrió una disolución de 4-bromo-2-tiofencarboxaldehído (4,78 g) en tetrahidrofurano (40 ml) hasta 0 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota bromuro de 4-etilfenilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano 0,5 M, 50 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3-84:16) para dar 4-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol (5,37 g) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O).

50 (2) Se trató el 4-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol anterior de manera similar a la síntesis 1-(2) para dar el compuesto objetivo como un aceite incoloro.

Síntesis 91: 5-bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiófeno

60 Se trató 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído de manera similar a la síntesis 90 para dar el compuesto objetivo. ESI-masas m/Z 279/281 (M-H).

Síntesis 92: 3-bromo-2-(4-etilfenilmetil)tiófeno

65 (1) Se trataron 2,3-dibromotiofeno y 4-etilbenzaldehído de manera similar a la síntesis 1-(1) para dar 3-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O).

(2) Se añadió gota a gota una disolución del 3-bromo-2-tienil-4-etilfenilmetanol anterior (12,4 g) en dietil éter

(10 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,6 g) y cloruro de aluminio (9,0 g) en dietil éter (35 ml) a 0 °C. Posteriormente, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y entonces se vertió en hielo. Se extrajo la mezcla con dietil éter, se lavó con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 3-bromo-2-(4-etylfenilmethyl)tolueno (8,77 g) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 279/281 (M+H).

Síntesis 93: 5-bromo-3-(4-etylfenilmethyl)tolueno

10 Se trató 5-bromo-3-tiofencarboxaldehído (véase Amishiro, N. et al., Chem. Pharm. Bull. 47 (1999) 1393-1403) de manera similar a la síntesis 90 para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 94: 5-bromo-2-cloro-3-(4-etylfenilmethyl)tolueno

15 (1) Se trató ácido 5-bromo-2-cloro-3-tiofencarboxílico (véase la publicación de patente no examinada japonesa n.º 10-324632) de manera similar a la síntesis 4-(2) y (3) para dar 5-bromo-2-cloro-3-tiofencarboxaldehído como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 239/241/243 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O).  
 (2) Se trató el 5-bromo-2-cloro-3-tiofencarboxaldehído anterior de manera similar a la síntesis 90 para dar el compuesto objetivo como un aceite incoloro.

20 Síntesis 95: 5-bromo-3-cloro-2-(4-etylfenilmethyl)tolueno

25 (1) Se enfrió una disolución de diisopropilamina (6,8 ml) en tetrahidrofuran (75 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,59 M, 30,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de ácido 3-cloro-2-tiofencarboxílico (3,92 g) en tetrahidrofuran (40 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos; y a la misma se le añadió gota a gota 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (6,0 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y entonces se calentó hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en una disolución de ácido clorhídrico acuosa diluida y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en un disolvente mixto de diisopropil éter y hexano para dar ácido 5-bromo-3-cloro-2-tiofencarboxílico (3,79 g) como un sólido de color amarillo. ESI-masas m/Z 239/241 (M-H).  
 (2) Se trató el ácido 5-bromo-3-cloro-2-tiofencarboxílico anterior de manera similar a la síntesis 94 para dar 5-bromo-3-cloro-2-(4-etylfenilmethyl)tolueno como un aceite incoloro.

35 Síntesis 96: 3-bromo-1-(benzo[b]furan-3-ilmetil)benceno

Se trató tianaften-3-carboxaldehído de manera similar a la síntesis 1 para dar el compuesto objetivo.

40 Síntesis 97: 3-bromo-1-(5-etyl-2-furilmetil)benceno

(1) Se trató 5-etyl-2-furaldehído de manera similar a la síntesis 1-(1) para dar 3-bromofenil-5-etyl-2-furilmetanol como un aceite. APCI-masas m/Z 263/265 (M+H-H<sub>2</sub>O).  
 (2) Se trató el 3-bromofenil-5-etyl-2-furilmetanol anterior de manera similar a la síntesis 9-(2) para dar el compuesto objetivo como un aceite.

Síntesis 98: 3-bromo-1-(benzo[b]furan-2-ilmetil)benceno

Se trató 2-benzo[b]furancarboxaldehído de manera similar a la síntesis 97 para dar el compuesto objetivo.

50 Síntesis 99: 1-(benzo [b]furan-2-ilmetil)-5-bromo-2-clorobenceno

Se trataron benzo[b]furano y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo.

55 Síntesis 100: 1-(benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno

60 (1) Se trataron benzotiazol y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 7-(1) para dar 5-bromo-2-metilfenil-(benzotiazol-2-il)metanol como cristales de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 334/336 (M+H).  
 (2) A una disolución del 5-bromo-2-metilfenil-(benzotiazol-2-il)metanol anterior (2,60 g) en diclorometano (30 ml)-tolueno (10 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (3,42 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar 5-bromo-2-metilfenil benzotiazol-2-il cetona (2,45 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 332/334 (M+H).  
 (3) Se trató la 5-bromo-2-metilfenil benzotiazol-2-il cetona anterior de manera similar a la síntesis 14-(1) para dar

1-(benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-metilbenceno como un aceite. APCI-masas m/Z 318/320 (M+H).

Síntesis 101: 1-(benzotiazol-2-ilmetil)-5-bromo-2-clorobenceno

- 5 Se trataron benzotiazol y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 100 para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 338/340 (M+H).

Síntesis 102: 5-bromo-2-cloro-1-(5-fenil-2-tiazolilmetil)benceno

- 10 (1) Se agitó una disolución de tiazol (10,0 g), yodobenceno (2,63 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,36 g) y acetato de potasio (3,46 g) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) con calentamiento a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo se le añadió acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la mezcla con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-90:10) para dar 5-feniltiazol (1,50 g) como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 162 (M+H).  
 15 (2) Se trataron el 5-feniltiazol anterior y 5-bromo-2-clorobenzaldehído obtenido en la síntesis 16-(1) de manera similar a la síntesis 100 para dar 5-bromo-2-cloro-1-(5-fenil-2-tiazolilmetil)benceno como un sólido de color amarillo. APCI-masas m/Z 364/366 (M+H).

20 Síntesis 103: 3-(4-etylfenilmetil)-2,4-pantanodiona

- Se enfrió una suspensión de yoduro de sodio (15,0 g) en acetonitrilo (100 ml) hasta 0 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadieron gota a gota clorotrimetilsilano (12,7 ml), 2,4-pantanodiona (2,05 ml) y 4-etylbenzaldehído (2,68 g), sucesivamente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas y se agitó adicionalmente a 60 °C durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en una disolución de tiosulfato de sodio acuosa. Se extrajo la mezcla con dietil éter y se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar 3-(4-etylfenilmetil)-2,4-pantanodiona (2,72 g) como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 219 (M+H).

30 Síntesis 104: tri-n-butil(4-etylfenil)estaño

- A una disolución de magnesio (896 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió dibromoetano (0,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la misma se le añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-4-etylbenzeno (5,7 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78 °C y a la misma se le añadió gota a gota cloruro de tributilestaño (9,49 g). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y entonces a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron disolución de fluoruro de potasio acuosa al 10 % y acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles. Se lavó la fase orgánica del filtrado con agua y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de alúmina (hexano) para dar el tri-n-butil(4-etylfenil)estaño deseado (10,7 g) como un aceite incoloro. EI-masas m/Z 337 (M-Bu).

45 Síntesis 105: 4-(4-etylfenilmetil)pirazol

- (1) Se agitó una disolución mezclada de bromuro de 4-etylbenzilo (10,0 g), malononitrilo (6,64 g), carbonato de potasio (6,94 g) y bromuro de tetra-n-butilamonio (648 mg) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo dos veces. Se lavó el extracto sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) para dar 2-(4-etylfenilmetil)malononitrilo (3,28 g) como un sólido incoloro.  
 50 (2) Se calentó una disolución del 2-(4-etylfenilmetil)malononitrilo anterior (1,30 g) e hidrato de hidrazina (0,86 ml) en etanol (35 ml) a reflujo durante 4 horas. Se añadió adicionalmente hidrato de hidrazina (0,43 ml) a la misma y se calentó adicionalmente la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en acetato de etilo-dietil éter para dar 3,5-diamino-4-(4-etylfenilmetil)pirazol (2,63 g) como un polvo de color rosa pálido. APCI-masas m/Z 217 (M+H).  
 55 (3) Se añadió el 3,5-diamino-4-(4-etylfenilmetil)pirazol anterior (1,30 g) a disolución de ácido fosfórico acuosa al 50 % (19 ml) y a la misma se le añadió adicionalmente agua (10 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y a la misma se le añadió gota a gota una disolución acuosa (4 ml) de nitrito de sodio (912 mg). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción otra vez hasta 0 °C, se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa al 10 % a la misma para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para dar el 4-(4-etylfenilmetil)pirazol deseado (414 mg) como un semisólido de color marrón pálido. APCI-masas m/Z

187 (M+H).

### Síntesis 106: 3-(4-etilfenilmetil)-5-metil-1H-pirazol

- 5 (1) Se disolvió ácido 4-etilfenilacético (3,0 g) (véase la publicación de patente no examinada japonesa 63-233975) en diclorometano (15 ml) y al mismo se le añadieron cloruro de oxalilo (6,0 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se sometió el residuo a destilación azeotrópica con tolueno para dar cloruro de 4-etilfenilacetilo en bruto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

10 (2) Se enfrió una suspensión de cloruro de magnesio (1,74 g) en diclorometano (30 ml) hasta 0 °C y a la misma se le añadieron acetacetato de t-butilo (3,03 ml) y piridina (2,96 ml) y sucesivamente se añadió una disolución del cloruro de 4-etilfenilacetilo anterior en diclorometano (30 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2,5 horas y se añadió una disolución de ácido cítrico acuosa a la misma. Se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para dar 2-acetil-4-(4-etilfenil)-3-oxobutirato de t-butilo (4,75 g) como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 322 (M+NH<sub>4</sub>).

15 (3) Se agitó una disolución del 2-acetil-4-(4-etilfenil)-3-oxobutirato de t-butilo anterior en ácido trifluoroacético (60 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente la mezcla con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 1-(4-etilfenil)-4-hidroxi-3-penten-2-ona (4,00 g) como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 205 (M+H).

20 (4) Se agitó una disolución de la 1-(4-etilfenil)-4-hidroxi-3-penten-2-ona anterior (3,98 g) e hidrato de hidrazina (4,0 ml) en tolueno (20 ml) con calentamiento a 100 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 2:1) para dar 3-(4-etilfenilmethyl)-5-metil-1H-pirazol (3,12 g) como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 201 (M+H).

### Síntesis 107: 3-(4-etilfenilmetil)-6-hidroxipiridina

- 35 (1) A una disolución de cloruro de 6-cloronicotinoilo (10,0 g) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (6,65 g) en diclorometano (200 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (17,2 g) a 0 °C. Posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó sucesivamente la mezcla con agua, disolución de ácido cítrico acuosa al 5 %, agua y salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-6-cloronicotinamida (11,73 g) como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 201/203 (M+H).

40 (2) Se enfrió una disolución de la N-metoxi-N-metil-6-cloronicotinamida (4,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) hasta 0 °C y a la misma se le añadió gota a gota bromuro de 4-etilfenilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano 0,5 M, 55 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 4 horas y entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción otra vez hasta 0 °C y a la misma se le añadió disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1) para dar 6-cloro-3-piridil 4-etilfenil cetona (3,68 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 246/248 (M+H).

45 (3) Se disolvió la 6-cloro-3-piridil 4-etilfenil cetona anterior (1,68 g) en N-metil-2-pirrolidinona (20 ml) y a la misma se le añadieron alcohol bencílico (815 ml) e hidruro de sodio al 60 % (275 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas y entonces a 90 °C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y posteriormente con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-95:5) para dar 6-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona (1,68 g) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 318 (M+H).

50 (4) Se disolvió la 6-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona anterior (865 mg) en etilenglicol (8,5 ml) y a la misma se le añadieron hidrato de hidrazina (0,44 ml) e hidróxido de potasio (550 mg). Se agitó la mezcla con calentamiento a 190 °C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua tres veces y posteriormente con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0-0:100) para dar la 3-(4-etilfenilmetil)-6-hidroxipiridina deseada (256 mg) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 214 (M+H).

### Síntesis 108: 3-(4-etilfenilmetil)-2-hidroxipiridina

- (1) Se trató cloruro de 2-cloronicotinóilo de manera similar a la síntesis 107-(1), (2) y (3) para dar 2-benciloxi-3-piridil 4-etylénil cetona como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 318 (M+H).

5 (2) Se disolvió la 2-benciloxi-3-piridil 4-etilfenil cetona anterior (1,69 g) en etanol (15 ml) y a la misma se le añadió borohidruro de sodio (403 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua y sucesivamente con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 2-benciloxi-3-piridil-4-etilfenilmetanol en bruto como un aceite incoloro, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

10 (3) Se disolvió el 2-benciloxi-3-piridil-4-etilfenilmetanol anterior en metanol (10 ml) y al mismo se le añadieron ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (500 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la disolución con agua y sucesivamente con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-97:3) para dar la 3-(4-etilfenilmetil)-2-hidroxipiridina deseada (307 mg) como un sólido de color marrón pálido. APCI-masas m/Z 214 (M+H).

15

Síntesis 109: 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indol

20 (1) A una disolución de indol (6,00 g) en metanol (60 ml) se le añadieron hidróxido de sodio (2,25 g) y 4-etilbenzaldehído (7,56 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días bajo atmósfera de argón. A la misma se le añadió agua y se evaporó metanol a presión reducida. Se extrajo el residuo con dietil éter y se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2-70:30) para dar 4-etilfenil-(1H-indol-3-il)metanol (2,10 g) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 234 (M+H-H<sub>2</sub>O).

25 (2) Se trató el 4-etilfenil-(1H-indol-3-il)metanol anterior de manera similar a la síntesis 1-(2) para dar el 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indol deseado como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 236 (M+H).

Síntesis 110: 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol

30 (1) Se agitó una mezcla de polvo de zinc (712 mg) y dibromoetano (0,04 ml) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) con calentamiento a 70 °C durante 10 minutos bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió clorotrimetilsilano (0,04 ml) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución de zinc activado se le añadió gota a gota una disolución de bromuro de 4-etilbencilo (1,74 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C a lo largo de un periodo de 2 horas. Posteriormente, se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas, para preparar una disolución de bromuro de 4-etilbencilzinc en N,N-dimetilformamida, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

35 (2) Se agitó una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (167 mg) y tri(2-furil)fosfina (135 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo atmósfera de argón. A la misma se le añadieron 1-t-butoxicarbonil-3-yodo-1H-indazol (2,0 g) y el bromuro de 4-etilbencilzinc anterior (disolución en N,N-dimetilformamida) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0-92:8) para dar 1-t-butoxicarbonil-3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol (1,37 g) como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 337 (M+H).

40 (3) Se disolvió el 1-t-butoxicarbonil-3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol anterior (1,35 g) en metanol (15 ml) y al mismo se le añadió disolución de metóxido de sodio al 28 % (disolución en metanol, 1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió una disolución de ácido cítrico acuosa y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en hexano para dar el 3-(4-etilfenilmetil)-1H-indazol deseado (800 mg) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 237 (M+H).

45

Síntesis 111: 5-bromo-2-metil-1-(5-(4-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno

50 (1) Se trataron 4-bromobenzotrifluoruro y ácido tiofen-2-borónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(4-trifluorometilfenil)tiofeno como cristales incoloros.

55 (2) Se trataron el 2-(4-trifluorometilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 7 para dar el 5-bromo-2-metil-1-(5-(4-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 425/427 (M+H+MeOH).

Síntesis 112: 5-bromo-2-metil-1-(5-(3-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno

60 (1) Se trataron 3-bromobenzotrifluoruro y ácido tiofen-2-borónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(3-trifluorometilfenil)tiofeno como un aceite incoloro.

65 (2) Se trataron el 2-(3-trifluorometilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 7 para dar el 5-bromo-2-metil-1-(5-(3-trifluorometilfenil)-2-tienilmetil)benceno deseado como un aceite incoloro.

Síntesis 113: 2-(4-etilfenil)tolueno

Se trataron 2-bromotolueno y ácido 4-etilfenilborónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 114: 2-(4-metilfenil)tolueno

Se trataron 2-bromotolueno y ácido 4-metilfenilborónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar el compuesto objetivo.

Síntesis 115: 2-(2,3-dihidro-5-benzo[b]furanil)tolueno

(1) Se enfrió 5,7-dibromo-2,3-dihidrobenzo[b]furano (véase el documento WO 02/070020) (3,0 g) en dietil éter hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y al mismo se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 5,09 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y se vertió en una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con dietil éter y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]furano (2,0 g) como cristales de color amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

(2) Se trataron el 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]furano anterior y ácido tolueno-2-borónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar el 2-(2,3-dihidro-5-benzo[b]furani)tolueno deseado como cristales de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 203 (M+H).

Síntesis 116: 4-bromo-2-(5-cloro-2-tienilmetil)-1-fluoronaftaleno

(1) Se enfrió una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,04 g) en tetrahidrofurano (15 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,58 M, 4,43 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-4-fluoronaftaleno (1,50 g) en tetrahidrofurano (12 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de 5-cloro-2-tiophencarboxaldehído (1,07 g) en tetrahidrofurano (11 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice tratado con aminosilano (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar 4-bromo-1-fluoro-2-naftil-5-cloro-2-tienilmetanol (2,00 g) como un polvo de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 353/355 (M+H-H<sub>2</sub>O).

(2) Se trató el 4-bromo-1-fluoro-2-naftil-5-cloro-2-tienilmetanol anterior de manera similar a la síntesis 1-(2) para dar el 4-bromo-2-(5-cloro-2-tienilmetil)-1-fluoronaftaleno deseado como un sólido de color amarillo.

Síntesis 117: 5-bromo-2,4-dimetil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno

(1) Se suspendió ácido 2,4-dimetilbenzoico (20,0 g) en cloroformo (100 ml) y al mismo se le añadieron cloruro de oxalilo (6,8 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol (200 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la mezcla con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 2,4-dimetilbenzoato de metilo como un aceite de color amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

(2) A una mezcla del 2,4-dimetilbenzoato de metilo anterior (19,75 g) y óxido neutro de aluminio activado (120 g) se le añadió gota a gota bromo (9,25 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas y se diluyó con dietil éter (1000 ml). Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se lavó con dietil éter (500 ml). Se lavó sucesivamente el filtrado combinado con disolución de tiosulfato de sodio acuosa al 10 %, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó el filtrado sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida.

Se cristalizó el residuo en metanol (40 ml) para dar 5-bromo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (6,34 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 243/245 (M+H).

(3) Se trató el 5-bromo-2,4-dimetilbenzoato de metilo anterior de manera similar a la síntesis 4-(1) para dar ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico como cristales incoloros. ESI-masas m/Z 227/229 (M-H).

(4) Se trataron el ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico anterior y 2-feniltolueno de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-2,4-dimetil-1-(5-fenil-2-tienilmetil)benceno como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 357/359 (M+H).

Síntesis 118: 5-bromo-1-(5-fenil-2-tienilmetil)-2-trifluorometilbenceno

(1) Se trató ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (véase Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) de manera similar a la síntesis 117-(1) para dar 5-bromo-2-yodobenzoato de metilo como un sólido de color marrón.

(2) A una disolución del 5-bromo-2-yodobenzoato de metilo (4,65 g) anterior en N-metil-2-pirrolidinona (20 ml) se le añadieron bromuro de cobre (I) (235 mg) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,6 ml) y se agitó la mezcla con calentamiento a 120 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y a la misma se le añadieron disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 % y acetato de etilo. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y se lavó una fase orgánica del filtrado con agua 4 veces y posteriormente se lavó con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:1) para dar 5-bromo-2-trifluorometilbenzoato de metilo (3,55 g) como un aceite incoloro.

(3) Se trató el 5-bromo-2-trifluorometilbenzoato de metilo anterior de manera similar a la síntesis 4-(1) para dar ácido 5-bromo-2-trifluorometilbenzoico como cristales de color marrón. ESI-masas m/Z 267/269 (M+H).

(4) Se trataron el ácido 5-bromo-2-trifluorometilbenzoico anterior y 2-feniltiopeno de manera similar a la síntesis 5-(1) para dar 5-bromo-2-trifluorometilfenil 5-fenil-2-tienil cetona como cristales de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 411/413 (M+H).

(5) A una disolución mezclada de la 5-bromo-2-trifluorometilfenil 5-fenil-2-tienil cetona (670 mg) anterior en metanol (20 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (62 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en cloroformo (10 ml)-acetonitrilo (20 ml). Al mismo se le añadió trietilsilano (0,78 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A la misma se le añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro · dietil éter (0,52 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos y a la misma se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar el 5-bromo-1-(5-fenil-2-tienilmethyl)-2-trifluorometilbenceno deseado (565 mg) como un aceite incoloro.

#### Síntesis 119: 5-bromo-1-(5-(3-etilfenil)-2-tienilmethyl)-2-metilbenceno

(1) Se trataron 1-bromo-3-etilbenceno y ácido tiofen-2-borónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(3-etilfenil)tiofeno como un líquido de color amarillo pálido.

(2) Se trataron el 2-(3-etilfenil)tiofeno anterior y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 9 para dar 5-bromo-1-(5-(3-etilfenil)-2-tienilmethyl)-2-metilbenceno como un aceite de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 371/373 (M+H).

#### Síntesis 120: 5-bromo-2-metil-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmethyl)benceno

(1) Se trataron 2-(2-piridil)tiofeno y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en el ejemplo de referencia 4 de manera similar al ejemplo de referencia 7-(1) para dar 5-bromo-2-metilfenil-5-(2-piridil)-2-tienilmethylanol como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 360/362 (M+H).

(2) Se enfrió una disolución del 5-bromo-2-metilfenil-5-(2-piridil)-2-tienilmethylanol anterior (1,59 g) en ácido trifluoroacético (40 ml) hasta 0 °C y a la misma se le añadieron gradualmente triacetoxiborohidruro de sodio (4,68 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se enfrió otra vez hasta 0 °C. Se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa al 10 % a la misma para basificar la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el 5-bromo-2-metil-1-(5-(2-piridil)-2-tienilmethyl)benceno deseado (1,38 g) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 344/346 (M+H).

#### Síntesis 121: 2-(5-fluoro-2-tienil)tiofeno

Se enfrió 2,2'-bitiopeno (7,40 g) en tetrahidrofurano (90 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y al mismo se le añadieron gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,59 M, 28,0 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos y se enfrió otra vez hasta -78 °C. A la misma se le añadió N-fluorobencenosulfonimidida (15,5 g) y la mezcla se calentó gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se extrajo la disolución con hexano dos veces y se lavó el extracto sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para dar 2-(5-fluoro-2-tienil)tiofeno (5,89 g) como un aceite incoloro.

#### Síntesis 122: 5-bromo-2-metil-1-(5-(3-piridil)-2-tienilmethyl)benceno

Se trató 2-(3-piridil)tiofeno de manera similar a la síntesis 120 para dar el compuesto objetivo como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 344/346 (M+H).

#### Síntesis 123: 5-bromo-1-(5-(4-metoxifenil)-2-tienilmethyl)-2-metilbenceno

(1) Se trataron p-bromoanisol y ácido tiofen-2-borónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(4-

metoxifenil)tolueno como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 191 (M+H).

(2) Se trataron el 2-(4-metoxifenil)tolueno anterior y ácido 4-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) de manera similar a la síntesis 5 para dar 5-bromo-1-(5-(4-metoxifenil)-2-tienilmethyl)-2-metilbenceno como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 373/375 (M+H).

5 Síntesis 124: 5-bromo-2-metil-1-(5-(1,2-metilendioxibencen-4-il)-2-tienilmethyl)benceno

Se trató 4-bromo-1,2-(metilendioxo)benceno de manera similar a la síntesis 119 para dar el compuesto objetivo como un polvo incoloro.

10 Síntesis 125: 5-bromo-2-cloro-1-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno

(1) A una disolución de alcohol 5-bromo-2-clorobencílico (10,66 g) en disolución de tolueno (100 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (10 ml) y piridina (2 gotas) y se agitó la mezcla con calentamiento a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la disolución sucesivamente con agua, una disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorobencilo como cristales de color amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

(2) Se disolvió el cloruro de 5-bromo-2-clorobencilo anterior en acetonitrilo (100 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A la misma se le añadió cianuro de tetraetilamonio (8,8 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la disolución sucesivamente con agua, disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 5-bromo-2-clorofenilacetonitrilo como un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

(3) Se añadió el 5-bromo-2-clorofenilacetonitrilo anterior a agua (90 ml)-ácido sulfúrico (75 ml) y se agitó la mezcla con calentamiento a 160 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla adicionalmente con agua y se enfrió hasta 0 °C. Se eliminó el disolvente mediante decantación y se disolvió el residuo en dietil éter. Se lavó la disolución con agua y salmuera y se extrajo con hidróxido de sodio al 10 %. Al extracto se le añadió ácido clorhídrico concentrado para volver la disolución ácida. Se recogieron los precipitados mediante filtración y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para dar ácido 5-bromo-2-clorofenilacético (6,67 g) como cristales incoloros. ESI-masas m/Z 247/249 (M-H).

(4) Se trató el ácido 5-bromo-2-clorofenilacético anterior de manera similar a la síntesis 118-(4) y (5) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(2-(5-fenil-2-tienil)etil)benceno deseado como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 377/379 (M+H).

Síntesis 126: 5-bromo-1-(5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmethyl)2-metilbenceno

40 (1) Se trataron 2-bromo-6-fluoropiridina y ácido tiofen-2-borónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 2-(6-fluoro-2-piridil)tolueno como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 180 (M+H).

(2) Se trató el 2-(6-fluoro-2-piridil)tolueno anterior de manera similar a la síntesis 120 para dar el 5-bromo-1-(5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmethyl)2-metilbenceno deseado como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 362/364 (M+H).

45 Síntesis 127: 5-bromo-2-metil-1-(5-trifluorometil-2-tienilmethyl)benceno

Se trataron 2-trifluorometiltolueno (véase la publicación de patente no examinada japonesa 2000-34239) y 5-bromo-2-metilbenzaldehído obtenido en la síntesis 4 de manera similar a la síntesis 7 para dar el compuesto objetivo como un aceite incoloro.

50 Síntesis 128: 5-bromo-1-(5-(5-fluoro-2-tienil)-2-tienilmethyl)-2-metil benceno

Se trataron ácido 5-bromo-2-metilbenzoico obtenido en la síntesis 4-(1) y 2-(5-fluoro-2-tienil)tolueno obtenido en la síntesis 121 de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 367/369 (M+H).

Síntesis 129: 3-bromo-2-fluoro-6-metil-1-(5-fenil-2-tienilmethyl)benceno

Se trataron 4-bromo-3-fluorotolueno y 5-fenil-2-tiofencarboxaldehído de manera similar a la síntesis 116 para dar el compuesto objetivo como polvos de color azul pálido. APCI-masas m/Z 361/363 (M+H).

Síntesis 130: 5-bromo-2-cloro-1-(2-fenil-5-tiazolilmethyl)benceno

(1) Se disolvió ácido 5-bromo-2-clorofenilacético (2,0 g) obtenido en la síntesis 125-(3) en diclorometano (40 ml) y al mismo se le añadieron cloruro de oxalilo (0,77 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar cloruro

de 5-bromo-2-clorofenilacetilo, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

(2) Se enfrió una disolución de t-butóxido de potasio (1,35 g) en tetrahidrofurano (20 ml) hasta 0 °C y a la misma se le añadió isocianoacetato de metilo (1,33 ml). Entonces, se añadió una disolución del cloruro de 5-bromo-2-clorofenilacetilo anterior en tetrahidrofurano (20 ml) a la misma y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla otra vez hasta 0 °C. Se añadió disolución de ácido cítrico acuosa al 10 % a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar 5-bromo-2-cloro-1-(4-metoxicarbonil-5-oxazolilmetil)benceno (1,12 g) como un sólido de color amarillo. APCI-masas m/Z 330/332 (M+H).

(3) Se calentó el 5-bromo-2-cloro-1-(4-metoxicarbonil-5-oxazolilmetil)benceno anterior (1,37 g) a reflujo en disolución de ácido clorhídrico acuosa 6 N (20 ml) durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol y se trató con polvo de carbono. Se eliminó mediante filtración el polvo de carbono y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar el clorhidrato de 1-(3-amino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno deseado (1,73 g) como un sólido de color marrón pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. APCI-masas m/Z 262/264 (M+H).

(4) Se enfrió una disolución mezclada del clorhidrato de 1-(3-amino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno anterior (1,70 g) en acetato de etilo (30 ml)-agua (15 ml) hasta 0 °C. A la misma se le añadieron cloruro de benzoilo (0,99 ml) e hidrogenocarbonato de sodio (2,39 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: acetato de etilo = 95:5) para dar 1-(3-benzoilamino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno (710 mg) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 366/368 (M+H).

(5) A una disolución del 1-(3-benzoilamino-2-oxopropil)-5-bromo-2-clorobenceno anterior (710 mg) en tolueno (20 ml) se añadió reactivo de Lawesson (2,35 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(2-fenil-5-tiazolilmetil)benceno deseado (512 mg) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 364/366 (M+H).

### Síntesis 131: ácido t-butil 5-bromo-2-clorobenzoico

A una disolución de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (11,75 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (8,10 g) y se agitó la mezcla con calentamiento a 40 °C durante una hora. A la misma se le añadieron t-butanol (7,40 g) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (7,60 g) y se agitó la mezcla adicionalmente con calentamiento a 40 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con dietil éter y se lavó sucesivamente con agua (3 veces), disolución de ácido clorhídrico acuosa al 2 % (dos veces), una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 5-bromo-2-clorobenzoato de t-butilo (12,53 g) como un aceite de color amarillo pálido.

### Síntesis 132: 5-bromo-2-cloro-1-(6-etoxybenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

(1) Se enfrió una disolución de 5-bromo-2-cloro-1-(6-metoxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno (2,70 g) obtenido en la síntesis 46 en diclorometano (27 ml) hasta 0 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota, tribromuro de boro (0,83 ml). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se basificó la mezcla con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con una disolución de ácido cítrico acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en cloroformo-hexano para dar 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno (2,01 g) como cristales de color verde pálido. ESI-masas; m/Z 351/353 (M-H).

(2) Se disolvió el 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno anterior (500 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y al mismo se le añadieron yodoetano (0,23 ml) y carbonato de potasio (390 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. A la misma se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2-80:20) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(6-etoxybenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno deseado (492 mg) como un aceite de color rosa pálido. APCI-masas m/Z 381/383 (M+H).

### Síntesis 133: 5-bromo-2-cloro-3-(5-fenil-2-tienilmetil)tiofeno

Se trataron ácido 5-bromo-2-cloro-3-tiofencarboxílico (véase la publicación de patente no examinada japonesa 10-324632) y 2-feniltiofeno de manera similar a la síntesis 5 para dar el compuesto objetivo como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 367/369 (M+H).

### Síntesis 134: éster pinacólico del ácido 6-fluoro-2-piridilborónico

Se enfrió una disolución de 2-bromo-6-fluoropiridina (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera

de argón y a la misma se le añadió una disolución de n-butil-litio (disolución en hexano 2,59 M, 2,24 ml) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 45 minutos y a la misma se le añadió gota a gota una disolución de triisopropoxiborano (1,28 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas, se calentó y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora.

5      Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución de pinacol (0,91 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a la misma y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles. Se extrajo el filtrado con hidróxido de sodio al 2,5 % y se enfrió el extracto hasta 0 °C y se volvió débilmente ácida con disolución de ácido clorhídrico acuosa 2 N. Se extrajo con dietil éter, se lavó con una cantidad pequeña de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se solidificó el residuo con hexano para dar éster pinacólico del ácido 6-fluoro-2-piridilborónico (850 mg) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 224 (M+H).

#### Síntesis 135: 5-bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno

15     (1) Se trató ácido 5-bromo-2-clorobenzoico de manera similar a la síntesis 4-(2) para dar N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-clorobenzamida como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 278/280 (M+H).  
 (2) Se trataron la N-metoxi-N-metil-5-bromo-2-clorobenzamida anterior y 2,5-dibromopiridina, de manera similar a la síntesis 31-(4) para dar 5-bromo-2-clorofenil 6-bromo-3-piridil cetona como un sólido de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 374/376 (M+H).  
 20     (3) Se trataron la 5-bromo-2-clorofenil 6-bromo-3-piridil cetona anterior y ácido fenilborónico de manera similar a la síntesis 20-(1) para dar 5-bromo-2-clorofenil 6-fenil-3-piridil cetona como cristales de color amarillo. APCI-masas m/Z 372/374 (M+H).  
 (4) Se trató la 5-bromo-2-clorofenil 6-fenil-3-piridil cetona anterior de manera similar a la síntesis 14-(1) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(6-fenil-3-piridilmetil)benceno deseado como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 358/360 (M+H).

#### Síntesis 136: 5-bromo-2-cloro-1-(6-isopropiloxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

30     Se trataron 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno obtenido en la síntesis 132-(1) y 2-yodopropano de manera similar a la síntesis 132-(2) para dar el compuesto del título. APCI-masas m/Z 395/397 (M+H).

#### Síntesis 137: 4-bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno

35     (1) Se enfrió una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,13 ml) en tetrahidrofurano (40 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 2,44 M, 10,0 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió gota a gota a la misma a -78 °C una disolución de 1-bromo-4-fluoronaftaleno (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y se añadió gota a gota a la misma a -78 °C N,N-dimetilformamida (5,16 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y a la misma se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en diisopropil éter y hexano para dar 4-bromo-1-fluoro-2-naftaldehído (4,43 g) como cristales de color amarillo pálido. APCI-masas m/Z 267/269 (M+NH<sub>4</sub>).  
 40     (2) Se trataron el 4-bromo-1-fluoro-2-naftaldehído anterior y 2-(2-piridil)tiofeno de manera similar a la síntesis 120 para dar el 4-bromo-1-fluoro-2-(5-(2-piridil)-2-tienilmetil)naftaleno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 398/400 (M+H).

#### Síntesis 138: 5-bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno

50     (1) Se disolvió 5-bromo-2-clorofenil 6-bromo-3-piridil cetona (3,2 g) de la síntesis 135-(2) en tetrahidrofurano (80 ml) y al mismo se le añadieron trietilaluminio (disolución en hexano 1,0 M, 9,9 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (570 mg) y cloruro de cerio (III) (7,3 g) y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se basificó la disolución de reacción con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se eliminaron por filtración los materiales insolubles y el filtrado se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1-85:15) para dar 5-bromo-2-clorofenil 6-etil-3-piridil cetona (1,98 g) como un sólido incoloro. APCI-masas m/Z 324/326 (M+H).  
 55     (2) Se trató la 5-bromo-2-clorofenil 6-etil-3-piridil cetona anterior de manera similar a la síntesis 14-(1) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(6-etil-3-piridilmetil)benceno deseado como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 310/312 (M+H).

#### Síntesis 139: 6-etilbenzo[b]tiofeno

65     (1) Se trataron 4-bromo-2-fluorobenzaldehído y tioglicolato de etilo de manera similar a la síntesis 31-(1) para dar

6-bromo-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno como un sólido incoloro.

(2) Se trató el 6-bromo-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno anterior de manera similar a la síntesis 138-(1) para dar 6-etyl-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno como un aceite incoloro. APCI-masas m/Z 235 (M+H).

5 (3) Se disolvió el 6-etyl-2-etoxicarbonilbenzo[b]tiofeno anterior (1,26 g) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (8 ml) y al mismo se le añadió hidróxido de litio monohidratado (677 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en agua y la disolución se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10 %. Se recogieron los precipitados mediante filtración y se lavaron con agua para dar ácido 6-etylbenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico (1,15 g) como cristales incoloros. ESI-I-masa m/Z 205 (M-H).

10 (4) Se trató el ácido 6-etylbenzo[b]tiofen-2-ilcarboxílico anterior de manera similar a la síntesis 47-(2) para dar el 6-etylbenzo[b]tiofeno deseado como un aceite incoloro.

Síntesis 140: 5-bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno

15 (1) Se disolvió alcohol 5-bromo-2-clorobencílico (3,0 g) en tolueno (30 ml) y al mismo se le añadieron cloruro de tionilo (2,35 ml) y piridina (dos gotas) y se calentó la mezcla con agitación a 100 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla, se lavó con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar cloruro de 5-bromo-2-clorobencílico (3,34 g) como un aceite de color marrón pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

20 (2) Se disolvió el cloruro de 5-bromo-2-clorobencílico anterior (3,34 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) y al mismo se le añadió ftalimida potásica (2,63 g) y se calentó la mezcla con agitación a 70 °C durante 3 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en diisopropil éter para dar 5-bromo-2-cloro-1-(ftalimid-2-ilmetil)benceno (3,33 g) como cristales incoloros. APCI-masas m/Z 350/352 (M+H).

25 (3) Se disolvió el 5-bromo-2-cloro-1-(ftalimid-2-ilmetil)benceno anterior (4,3 g) en ácido acético (43 ml) y al mismo se le añadió polvo de zinc (8,02 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 días. Se enfrió la mezcla y se diluyó con cloroformo y se basificó con una disolución de hidróxido de sodio acuosa. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1-4:1) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(1-oxo-2-isoindolinilmetil)benceno deseado (1,39 g) como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 336/338 (M+H).

Síntesis 141: 5-bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno

35 (1) Se enfrió una disolución de 1-fenil-4-bromopirazol (véase M. A. Khan, *et al.*, Can. J. Chem., (1963) 41 1540) (2,23 g) en dietil éter (30 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón y a la misma se le añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,59 M, 6,9 ml). Se agitó la mezcla a de -20 °C a -10 °C durante 5 horas y a la misma se le añadió gota a gota a la misma temperatura una disolución de 5-bromo-2-clorobenzaldehído (2,19 g) obtenido en la síntesis 16-(1) en dietil éter (30 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y a la misma se le añadió tetrahidrofurano (30 ml) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos adicionales. Se añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 83:17-80:20) para dar 5-bromo-2-clorofenil-1-fenil-4-pirazolilmetanol (831 mg) como un aceite de color amarillo. APCI-masas m/Z 363/365 (M+H).

40 (2) Se trató el 5-bromo-2-clorofenil-1-fenil-4-pirazolilmetanol anterior de manera similar a la síntesis 120-(2) para dar el 5-bromo-2-cloro-1-(1-fenil-4-pirazolilmetil)benceno deseado como un polvo incoloro. APCI-masas m/Z 347/349 (M+H).

50 Síntesis 142: 5-bromo-2-cloro-1-(6-n-propiloxibenzo[b]tiofen-2-il-metil)benceno

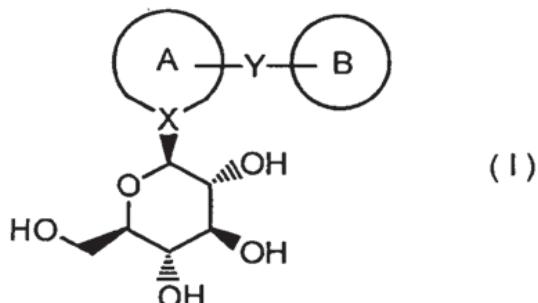
Se trataron 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno obtenido en la síntesis 132-(1) y 1-bromopropano de manera similar a la síntesis 132-(2) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 395/397 (M+H).

55 Síntesis 143: 5-bromo-2-cloro-1-(6-(2-fluoroetiloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno

Se trataron 5-bromo-2-cloro-1-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-2-ilmetil)benceno obtenido en la síntesis 132-(1) y 1-bromo-2-fluoroetano de manera similar a la síntesis 132-(2) para dar el compuesto objetivo. APCI-masas m/Z 399/401 (M+H).

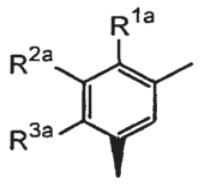
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



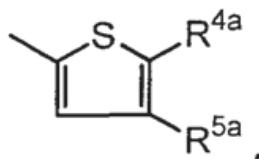
en la que:

el anillo A es



en el que  $R^{1a}$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>;  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  son átomos de hidrógeno;

15 el anillo B es



20 en el que  $R^{4a}$  es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalcoxilo C<sub>1-6</sub> y un grupo mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; o un grupo heterociclico sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

$R^{5a}$  es un átomo de hidrógeno;

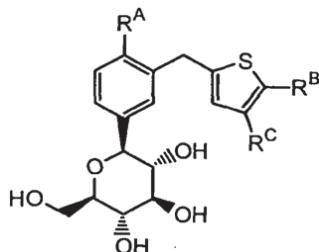
X es un átomo de carbono; e

25 Y es -CH<sub>2</sub>-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^{4a}$  es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> o un grupo haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>; o un grupo heterociclico sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>.

35 3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la estructura química se representa mediante la siguiente fórmula:



en la que  $R^A$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ ;  $R^B$  es (1) un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ , un grupo haloalcoxilo  $C_{1-6}$  o un grupo mono o di(alquil  $C_{1-6}$ )amino; o (2) un grupo heterociclico sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  o un grupo haloalcoxilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^C$  es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo heterociclico es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo o un grupo tetrazolilo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

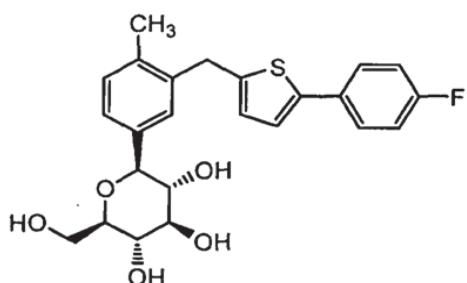
15 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmethyl]benceno;  
 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmethyl]benceno;  
 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmethyl]benceno;  
 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmethyl]benceno;  
 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmethyl]benceno; o  
 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometil-fenil)-2-tienilmethyl]benceno;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmethyl]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1- $(\beta$ -D-glucopiranósil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmethyl]benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura química:



35 9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

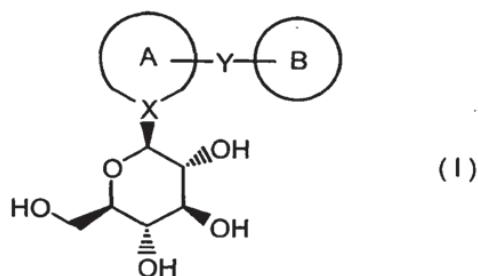
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende, además, otro agente antidiabético.

40 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como principio activo terapéutico.

45 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o retardo del avance o la aparición de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización de heridas retardada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos, niveles en sangre elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, ateroesclerosis o hipertensión.

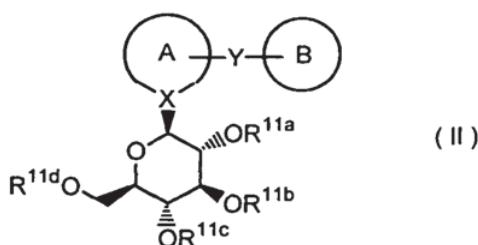
50 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sólo o en combinación con otro agente antidiabético, un agente para tratar complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensor, un agente antiagregante plaquetario, un agente antiateroesclerótico y/o un agente hipolipemiantre, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2.

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



en la que el anillo A, el anillo B, X e Y son tal como se definieron en la reivindicación 1, que comprende desproteger un compuesto de fórmula II:

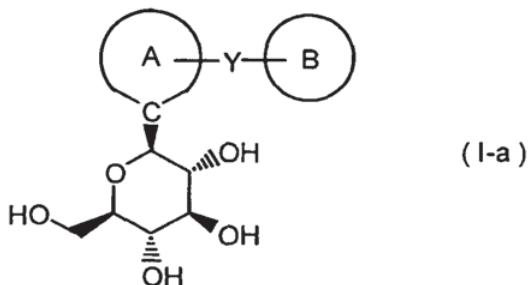
5



en la que el anillo A, el anillo B e Y son tal como se definieron en la reivindicación 1, R<sup>11a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo y R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> y R<sup>11d</sup> son cada uno independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo.

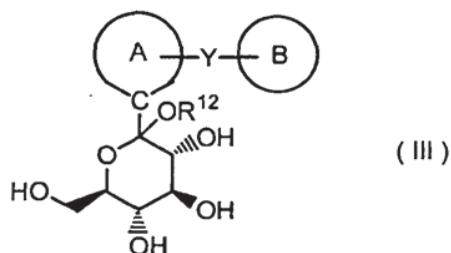
10

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I-a:



15

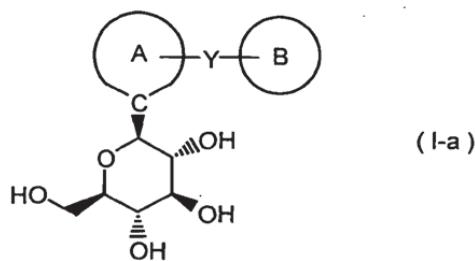
en la que el anillo A, el anillo B e Y son tal como se definieron en la reivindicación 1, que comprende reducir un compuesto de fórmula III:



20

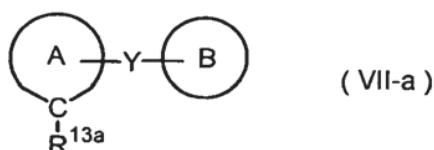
en la que el anillo A, el anillo B e Y son tal como se definieron en la reivindicación 1 y R<sup>12</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

16. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I-a:



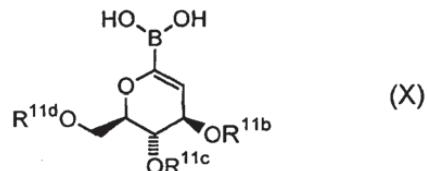
en la que el anillo A, el anillo B e Y son tal como de definieron en la reivindicación 1, que comprende acoplar un compuesto de fórmula VII-a:

5



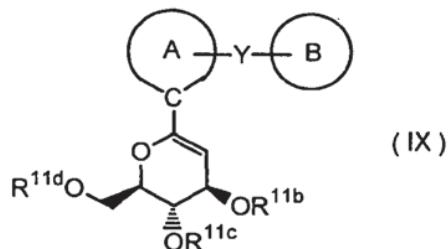
en la que el anillo A, el anillo B e Y son tal como se definieron en la reivindicación 1 y R<sup>13a</sup> es un átomo de bromo o un átomo de yodo, con un compuesto de ácido borónico de fórmula X:

10



en la que R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> y R<sup>11d</sup> son cada uno independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo, o un éster del mismo,

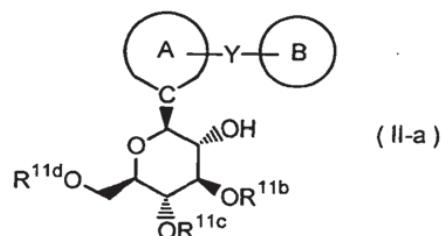
15 hidratar el compuesto resultante de fórmula IX:



en la que los símbolos son tal como se definieron anteriormente,

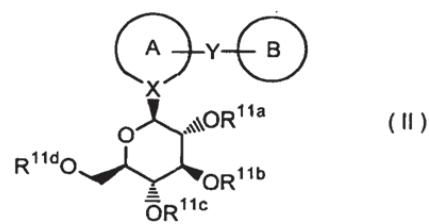
20

y eliminar los grupos protectores del compuesto resultante de fórmula II-a:



25 en la que los símbolos son tal como se definieron anteriormente.

17. Un compuesto de fórmula (II):



en la que el anillo A, el anillo B e Y son tal como se definieron en la reivindicación 1, R<sup>11a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo y R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup> y R<sup>11d</sup> son cada uno independientemente un grupo protector para un grupo hidroxilo.