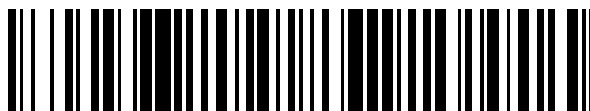


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 038**

51 Int. Cl.:

C07D 407/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12162113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12724044 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2712360**

54 Título: **Procesos para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT-2**

30 Prioridad:

20.05.2011 US 201161488191 P

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

21.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WELLS, KENNETH, M.;
LI, XUN;
BRANUM, SHAWN;
NOMURA, SUMIHIRO y
MATSUMURA, YOSUKE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 626 038 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de SGLT-2

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos que tienen actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) presente en el intestino o riñón.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La terapia dietética y la terapia con ejercicios son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no controlan suficientemente las condiciones de los pacientes, la insulina o un agente antidiabético oral se utiliza adicionalmente para el tratamiento de la diabetes. En la actualidad, se han utilizado como agente antidiabético compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, agentes mejoradores de la resistencia a la insulina e inhibidores de la α -glucosidasa que causan hinchazón abdominal y diarrea. En tales circunstancias, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tienen tales efectos secundarios.

- Recientemente, se ha informado de que la hiperglucemia participa en el inicio y el deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de la toxicidad de la glucosa. A saber, la hiperglucemia crónica conduce a la disminución de la secreción de insulina y además a la disminución de la sensibilidad a la insulina, y como resultado, la concentración de glucosa en sangre se incrementa de tal manera que la diabetes mellitus se autoexacerba [Unger, RH, et al. "Hiperglucemia como un inductor, así como una consecuencia de la función de las células de los islotes alterados y la resistencia a la insulina: implicación para el tratamiento de la diabetes", *Diabetologia*, 1985, vol 28, pp119-121; Rossetti, L., al. "Toxicidad de Glucosa", *Diabetes Care*, 1990, vol. 13, no. Por lo tanto, mediante el tratamiento de la hiperglucemia, se interrumpe el ciclo de autoexacerbación antes mencionado para que se haga posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

- Como uno de los métodos para tratar la hiperglucemia, se considera excretar una cantidad excesiva de glucosa directamente en la orina de modo que la concentración de glucosa en sangre se normaliza. Por ejemplo, al inhibir el transportador de glucosa sodio-dependiente que está presente en el túbulo convoluido proximal del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, por lo que se favorece la excreción de glucosa en la orina para disminuir el nivel de glucosa en sangre.

- De hecho, se confirma que mediante la administración subcutánea continua de florizina que tiene actividad inhibidora de SGLT a modelos animales diabéticos, la hiperglicemia se normaliza y su nivel de glucosa en sangre puede mantenerse normal durante un largo tiempo para que la secreción de insulina y la resistencia a la insulina sean mejoradas [Rossetti, L., et al., "Correction of Hyperglycemia with Phlorizin normaliza la sensibilidad del tejido a la insulina en ratas diabéticas", *J. Clin. Invest.*, 1987, vol. 79, pp1510-1515; Rosetti, L., et al., "Efecto de la hiperglucemia crónica sobre la secreción de insulina in vivo en ratas parcialmente pancreatectomizadas". *J.Clin Invest.*, 1987, vol. 80, pp1037 - 1044; Kahn, B, B, et al., "La normalización de la glucosa en sangre en ratas diabéticas con tratamiento con florizina invierte el transporte de glucosa insulino-resistente en células adiposas sin restaurar la expresión del gen transportador de glucosa", *J. Clin. Invest.*, 1991, vol. 87, pp561 - 570]

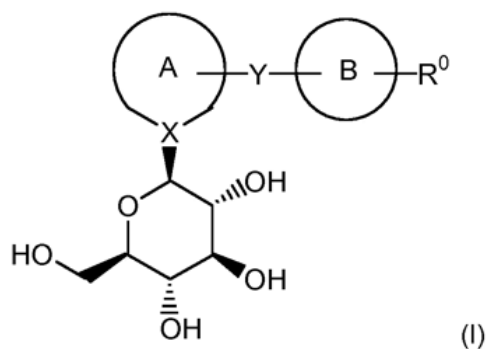
- Además, mediante el tratamiento de modelos animales diabéticos con inhibidores de SGLT durante un largo tiempo, la respuesta a la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales durante un largo tiempo, la respuesta de secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales se mejoran sin incurrir en ningún efecto adverso en el riñón o desequilibrio en los niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado, se previenen el inicio y el progreso de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética [Tsujiyama, K., et al., "Na + - Glucose Cotransportes (SGLT) Inhibidores como agentes antidiabéticos. 4. Síntesis y Propiedades Farmacológicas de 4'-Derivados de Dehidroxiflorizina Sustituidos en el Anillo B", *J. Med. Chem.*, 1999, vol.42, pp5311-5324; Arawaka, K., et al., "Síndrome diabético mejorado en ratones C57BL/Ks-db/db por administración oral del inhibidor de cotransportador de Na+glucosa T-1095, Br. J. Pharmacol., 2001, volumen 132, pp578 "El tratamiento a largo plazo con el inhibidor de cotransportador de Na+-glucosa T-1095 Causa una mejora sostenida en la hiperglucemia y previene la neuropatía diabética en Ratas Goto-Kakizaki", *Life Sciences*, 2005, vol. 76, pp2655-2668].

- Se puede esperar que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina disminuyendo el nivel de glucosa en sangre en complicaciones diabéticas.

- El documento de patente W02008/013322 describe rutas sintéticas hacia los derivados de 1-(D-Glicopiranosil)-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-halógeno indol.

RESUMEN DE LA INVENCION

- La presente descripción se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



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

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

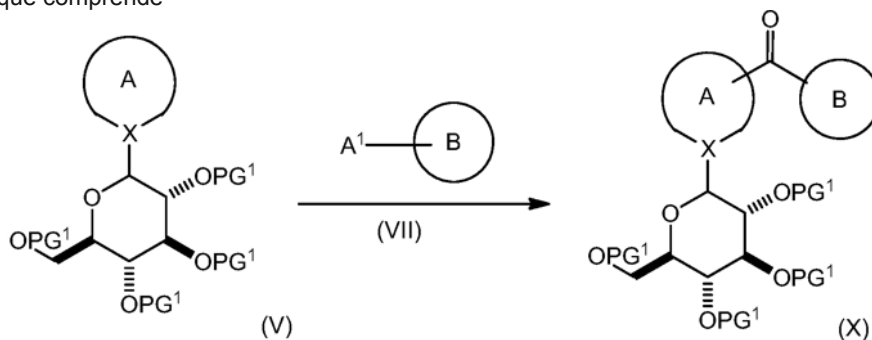
siempre que Y esté unido a un átomo de carbono aromático en el Anillo A;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

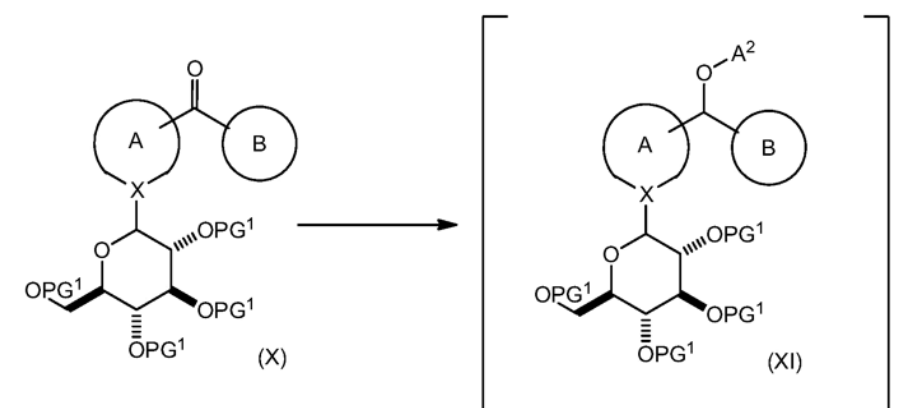
Y es -CH₂-;

R⁰ se selecciona entre el grupo formado por ciclopropilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido, anillo heterobíclico condensado insaturado opcionalmente sustituido y cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

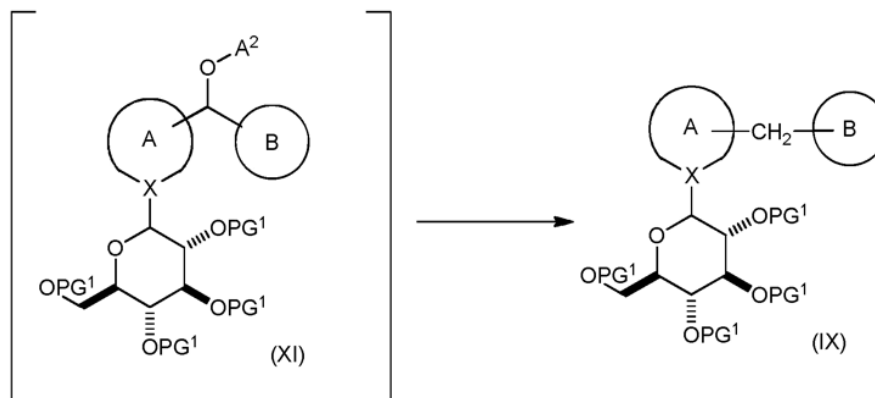
o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



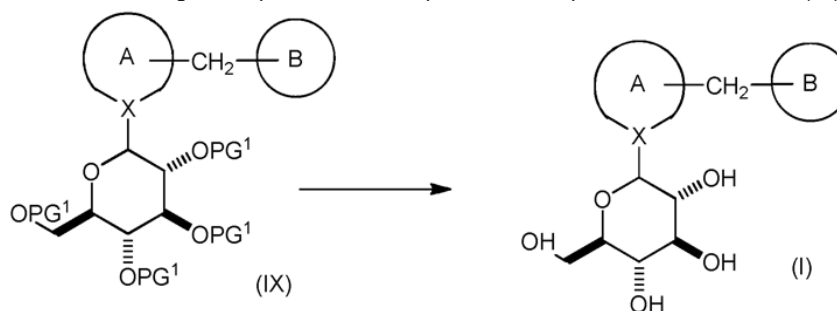
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V), en la que PG¹ es un grupo protector de oxígeno con un compuesto de fórmula (VII), en la que A¹ es un haluro de acilo; en presencia de un primer ácido de Lewis; en un primer disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (X);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un sistema reductor; en presencia de un alcohol de fórmula A^2OH , en donde A^2 es metilo, etilo o isopropilo; en un segundo disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI);

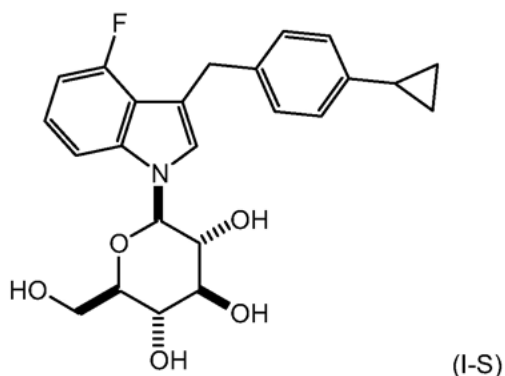


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un agente reductor; en presencia de un segundo ácido de Lewis; en un tercer disolvente orgánico; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IX);

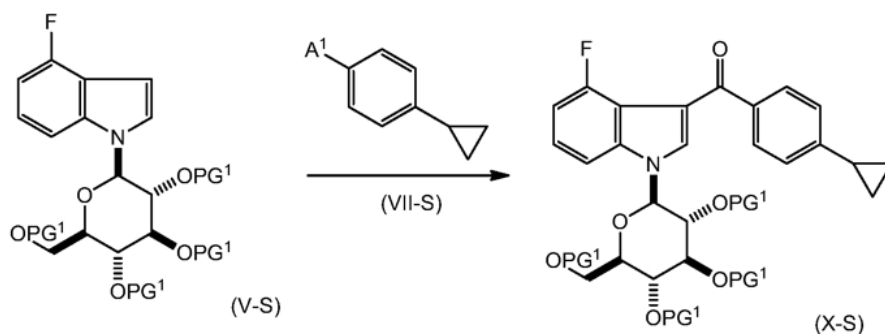


desproteger el compuesto de fórmula (IX); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I);

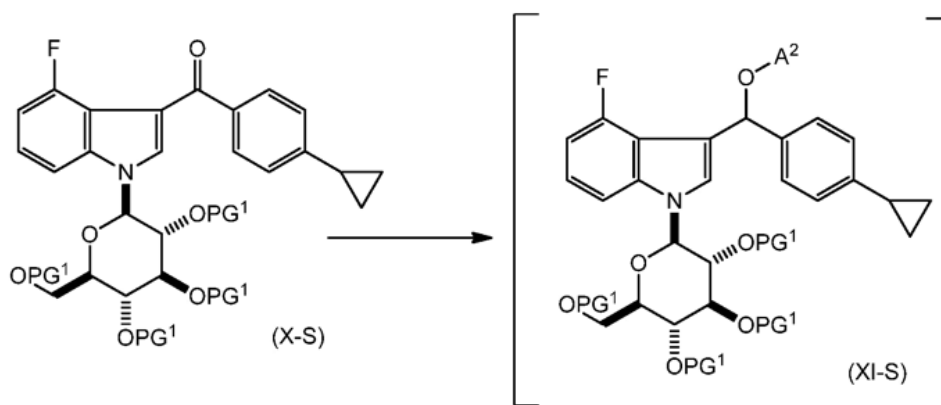
La presente descripción se refiere además a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I-S)



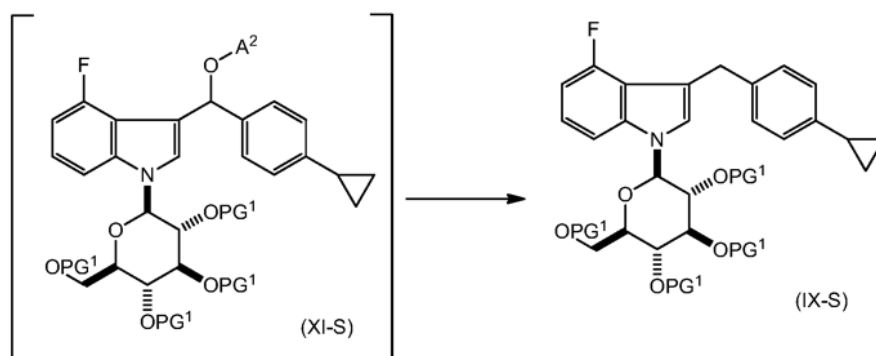
(también conocido como 3-(4-ciclopropilbencil)-4-fluoro-1-β-D-glucopiranosil-1H-indol); o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



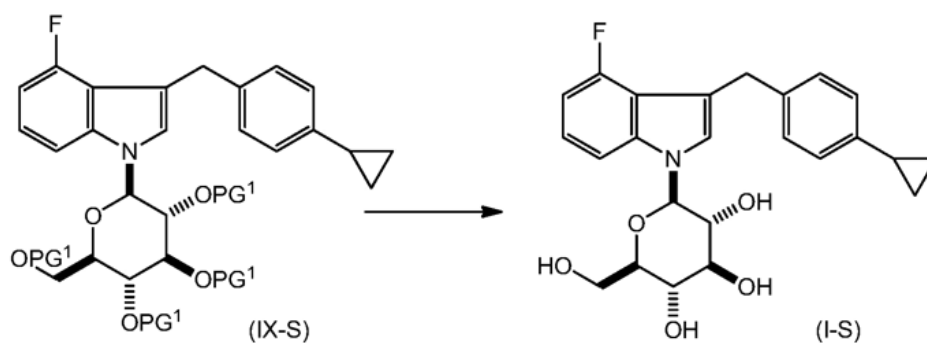
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), en la que PG¹ es un grupo protector de oxígeno con un compuesto de fórmula (VII-S), en donde A¹ es un haluro de acilo; en presencia de un primer ácido de Lewis; en un primer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X-S);



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X-S) con un sistema reductor; en presencia de un alcohol de fórmula A²OH, en la que A² es metilo, etilo o isopropilo; en un segundo disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-S);

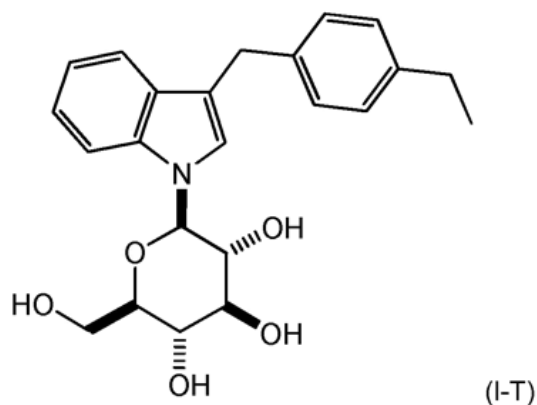


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI-S) con un agente reductor; en presencia de un segundo ácido de Lewis; en un tercer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S);

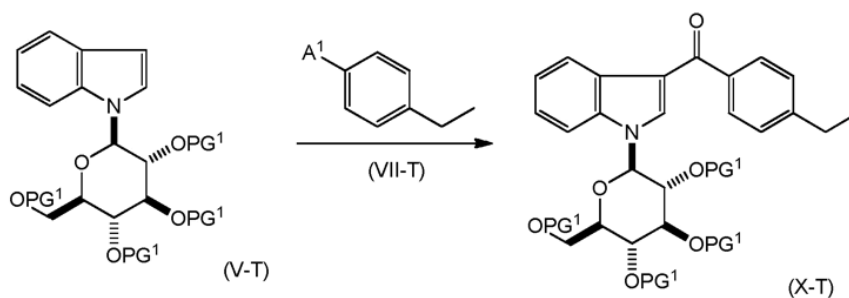


desproteger el compuesto de fórmula (IX-S); para dar la correspondiente fórmula de compuesto (I-S).

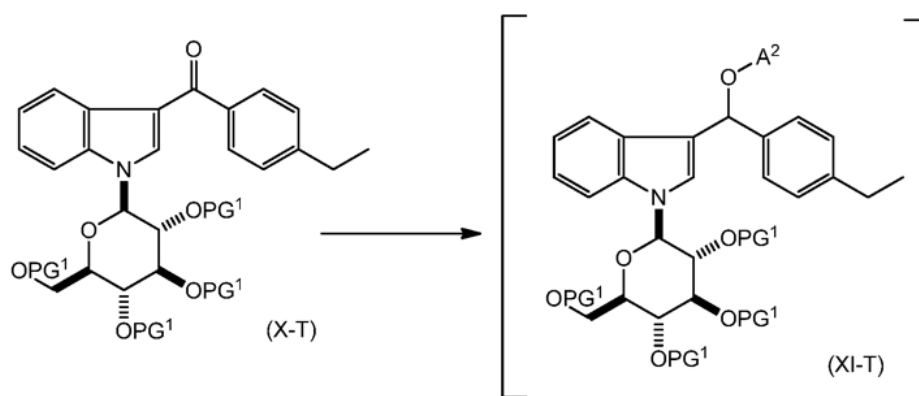
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T)



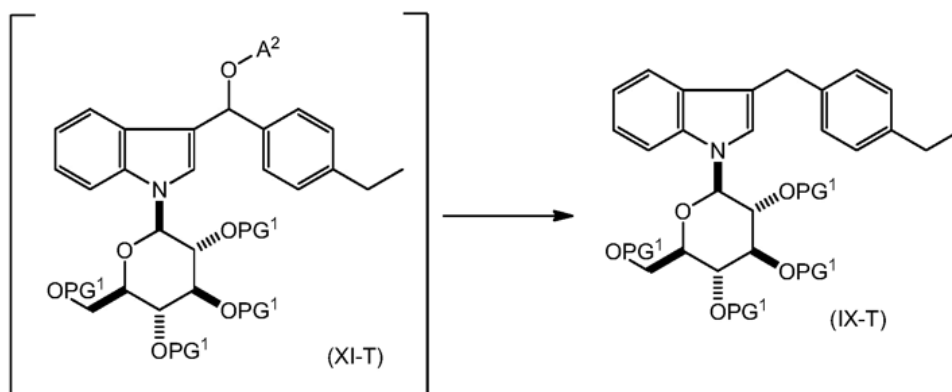
(también conocido como 3-(4-etil-bencil)-1-B-D-glucopiranosil-1H-indol); o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



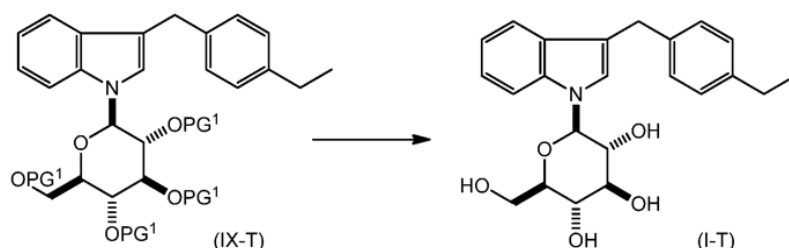
Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-T), en la que A¹ es un haluro de acilo; en presencia de un primer ácido de Lewis; en un primer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X-T);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-T) con un sistema reductor; en presencia de un alcohol de fórmula A²OH, en donde A² es metilo, etilo o isopropilo; en un segundo disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-T);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI-T) con un agente reductor; en presencia de un segundo ácido de Lewis; en un tercer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-T);

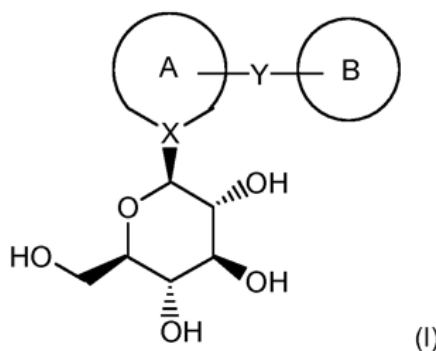


desproteger el compuesto de fórmula (IX-T); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-T).

Un ejemplo ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención ilustra un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I).



En la que X, Y, Anillo A y Anillo B son como se define aquí; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) presentan actividad inhibidora cuando el transportador de glucosa sódico-dependiente está presente en el intestino y el riñón de especies de mamíferos y es útil en el tratamiento de diabetes mellitus o complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, Nefropatía diabética, obesidad y retraso en la cicatrización de heridas. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I-T) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido de la presente invención incluye un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo carboxilo Un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, Un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalquiloxilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, , Un grupo alqueniloxycarbonilo, un grupo alquiniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un grupo cicloalqueniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiniloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo heterociciloxycarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociciltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamina, un grupo mono- o di- alcanilamino, un grupo mono- o di-alcoxycarbonilamino, un grupo mono- o di-arilcarbonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfino, un grupo alquilsulfino, un grupo alquilsulfino, un grupo cicloalquilsulfino, un grupo cicloalquenilsulfino, un grupo

cicloalquilinsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicliclsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, Un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicliclsulfonilo en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente por estos sustituyentes.

[illegible][illegible]

Los ejemplos preferibles del anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilenometilo, un grupo cicloalquenoilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo Carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo grupo.

Los ejemplos preferibles del anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido incluyen un anillo heterobíciclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo alquilo haloalcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di- alquilamino, un grupo alcoxialquilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

Los ejemplos preferibles del anillo benceno opcionalmente sustituido incluyen un anillo benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di- alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo alqueno, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilenodioxo y un grupo alquilenilo.

El anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustitutos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di- alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

El anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobíciclico fusionado insaturado que está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di- alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di- alquil-sulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo; y

el anillo de benceno opcionalmente sustituido es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di- alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo alqueno y un grupo alquilenilo;

en el que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente sobre el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobíciclico condensado insaturado y el anillo de benceno pueden además estar sustituidos con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono- o di- alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilenodioxo, un grupo oxo, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo.

El anillo heterocíclico monocíclico insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di- alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo grupo;

el anillo heterobíciclico condensado insaturado opcionalmente sustituido es un anillo heterobíciclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcocarbonilamino, un grupo carboxi, un grupo alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo ; y

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

en el que cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente sobre el anillo heterocíclico monocíclico insaturado, el anillo heterobíciclico condensado insaturado y el anillo de benceno pueden además estar sustituidos con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo ciano Alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenodioxo, un grupo alquilenoxo, un grupo alcocarbonilo , Un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo.

(1) El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquiniilo, Un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcóxido, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-Alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo, y

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterocíclico condensado insaturado o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano Un grupo alquilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquiniilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo amino o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, Un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo alquilenilo;

(2) El anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquiniilo, un grupo cicloalquilo Un grupo alcóxido, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alquilsulfomilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo, y un grupo alquilenilo, y

el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico no saturado o un anillo heterobíciclico condensado insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo , un grupo alquilenilo, un grupo alquiniilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo y un grupo oxo; o

(4) El anillo A es un anillo heterobíciclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquiniilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcóxido, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo,

un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo, y

(5)

El anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado, un anillo heterobícíclico fusionado insaturado o un anillo de benceno, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilideno, un grupo alcoxilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo sulfamilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamilo, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilo y un grupo oxo;

en el que cada uno de los sustituyentes antes mencionados sobre el Anillo A y el Anillo B pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilo, un grupo haloalcoxilo, un grupo alcanilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenodioxo, un grupo alquilenoxo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamilo y un grupo mono- o un grupo di-alquilcarbamilo.

El anillo A y el Anillo B son:

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

(2) El anillo a es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenilo o un grupo alquilenilo inferior y el anillo B es (a) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, o un grupo carbamilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, ciano grupo, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo fenilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un grupo alquilo Un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o

(3) El anillo A es un anillo heterobícíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo oxo, y el Anillo B es (a) un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilamino inferior, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; y un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; (b) un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo alcoxilo inferior; un grupo haloalcoxilo inferior; un grupo mono- o di-alquilamino inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo

de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o (c) un anillo heterobíclico fusionado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mo- o di- inferior alquilamino, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono- o di-inferior alquilamino.

Es -CH₂- y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el Anillo A es un anillo de benceno que está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo y un grupo alquilenilo inferior, y el Anillo B es un anillo heterociclo monocíclico insaturado o un anillo heterobíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo fenilo-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alquilfenil inferior fenilo, un grupo alquilenoxifenilo inferior, un grupo alquilenoxifenilo inferior, un grupo alquilenoxifenilo inferior, un grupo alquilaminofenilo inferior, un grupo alquilaminofenilo inferior, un grupo alquilcarbamoilfenilo, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior, un grupo mono- o di-alquilaminoheterociclilo inferior, un grupo carbamoilheterociclilo y un mono- o di-inferior alquilcarbamoilo.

Es -CH₂- y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior Alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo y el anillo B es un anillo de benceno que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

Además, Y es -CH- y está unido en la posición 3 del Anillo A, con respecto a X estando en la posición 1, el Anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre el Grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobíclico fusionado insaturado, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo haloalcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo cianoheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior y un grupo alcoxiheterociclilo inferior.

Es un átomo de carbón e Y es -CH₂-.

Además, el Anillo A y el Anillo B son

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

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

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

el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalquilo inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo alquileo inferior;

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

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

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

el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalcoxi; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; y un grupo alquileo inferior, o

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

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

Y está unido en la posición 3 del Anillo A con respecto a X siendo la posición 1, el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo y el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobíciclico condensado insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo oxo.

Y está unido en la posición 3 del anillo A, con respecto a X siendo la posición 1, el anillo A es un anillo

heterocíclico monocíclico insaturado que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo fenilo; un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; y un grupo alquilenio inferior.

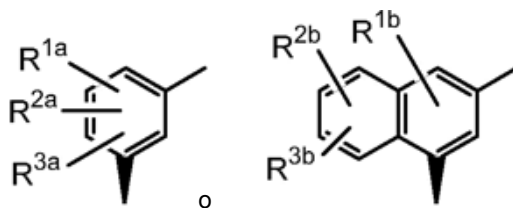
Los ejemplos preferibles de anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 hetero átomos seleccionados independientemente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefieren furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, dihidroisoxazol, dihidropiridina y tiazol. El anillo heterobicíclico condensado insaturado preferible incluye un anillo heterocíclico condensado insaturado de 9 o 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Más específicamente, se prefieren indolina, isoindolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno y dihidroisoquinolina.

El anillo A es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo fenilo y el anillo B es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en tiofeno, furano, benzofurano, benzotiofeno y benzotiazol, en donde el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo; un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo tienilo, un grupo halotienilo, un grupo piridilo, un grupo halopiridilo y un grupo tiazolilo.

Y es -CH₂-, el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterocíclico no saturado fusionado seleccionado del grupo que consiste en tiofeno, sihidroisoquinole, dihidroisoxazol, triazol, pirazol, dihidropiridina, dihidroindol, indol, indazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina y una isoindolina, en la que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente solar seleccionado del grupo siguiente: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo oxo, y el anillo B es un anillo de benceno que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo: un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo halo-alcoxi inferior.

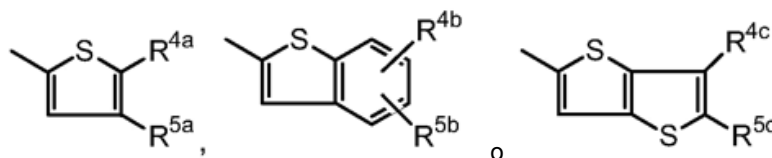
El anillo A es un anillo de benceno que está sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior y el anillo B es un grupo tienilo que está sustituido por un grupo fenilo o un grupo heterociclilo en el que dicho grupo fenilo y el grupo terociclilo están sustituidos con 1-3 sustituyentes a partir de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo haloalcoxi inferior.

Otros ejemplos preferibles del compuesto de la fórmula I incluyen un compuesto en el que el anillo A es



donde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{1b}, R^{2b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenometilo, un grupo cicloalquilenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano. Un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo monocarbonilcarbamoilo, un grupo alcanóilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo fenilsulfonilo, y

El Anillo B es



donde R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroalquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroalcoxi; un grupo alqueno; un grupo alquino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenometilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenometilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquilo; un grupo fenilo; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilenodioxo, un grupo alquilenoxo, un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí en sus terminales para formar un grupo de alqueno; y

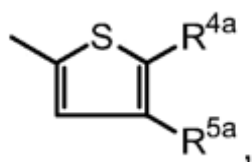
R^{4b} , R^{5b} y R^{5c} son independientemente cada uno un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un átomo de hidroxilo; un átomo de alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroalquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroalcoxi; un grupo alqueno; un grupo alquino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenometilo; un grupo cicloalqueno; un grupo cicloalquilo; un grupo fenilo; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo metilendioxo, un grupo etilenoxo, o un grupo mono- o di-alquilamino; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi.

Más preferido es un compuesto R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{1b} , R^{2b} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo;

R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxo, un grupo etilenoxo, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquil inferior-carbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior o R^{4a} y R^{5a} están unidos entre sí a los terminales de los mismos para formar un grupo alqueno inferior; y

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

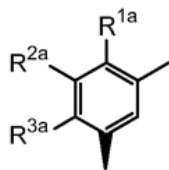
Se prefiere además un compuesto en el que el anillo B es



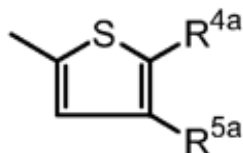
donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxo, un grupo etilenoxo, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, o un grupo mono- o di-alquil inferior-carbamoilo; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquil inferior-carbamoilo, y

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

Además, se prefiere un compuesto en el que el anillo A es



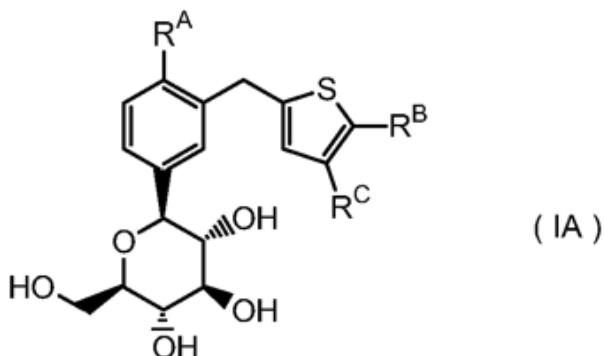
En la que R^{1a} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y el Anillo B es



Donde R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo o un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior y R^{5a} es un átomo de hidrógeno e Y es -CH₂-.

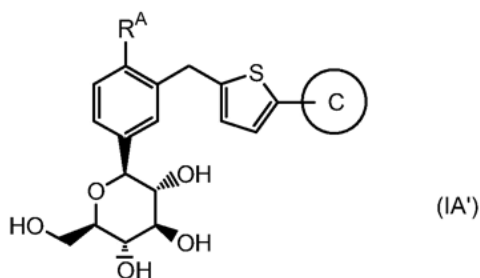
R^{4a} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.

Un compuesto puede representarse por la siguiente fórmula IA:



donde R^A es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R^B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; y R^C es un átomo de hidrógeno; o R^B y R^C considerados juntos son un anillo de benceno condensado que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

R^A es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, R^C es un átomo de hidrógeno y R^B es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo mono- o di-alquilamino inferior. La estructura quimical de tales compuestos se representa por la siguiente fórmula (IA'):



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

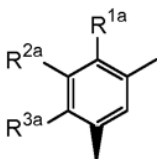
El anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, y un grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo haloalcoxi inferior.

Entre ellos, un compuesto en el que el Anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.

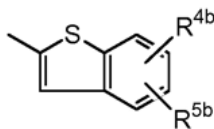
Un grupo heterociclilo preferido incluye un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 hetero átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterociclilo de 9 o 10 miembros que contiene 1 a 4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

El Anillo C es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un grupo piridilo sustituido por un átomo de halógeno.

Se prefiere un compuesto en el que el Anillo A es



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



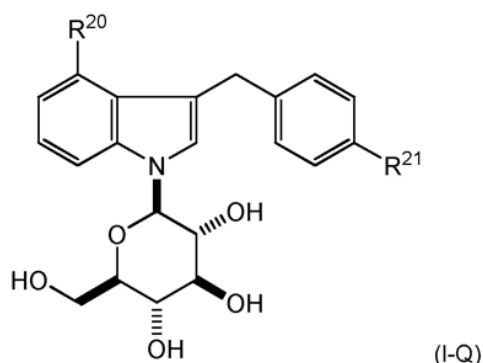
donde R^{4B} y R^{5B} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo haloalcoxi inferior.

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del siguiente grupo: 1- (β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(5-tiazolilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-(5-fenilo-2-tienilmetilo)benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(2-pirimidinilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(2-pirimidinilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(3-difluorometilfenilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(3-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-cianofenilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β -D-

glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetilo]benceno; la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y su profármaco.

Compuestos particularmente preferidos de la presente descripción incluyen: 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilo-3-[5-(6-fluoro-2-piridilo)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridilio)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridilio)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco; 1-(β-D-glucopiranosil)-4-fluoro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetilo]benceno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su profármaco.

En el caso de que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula (I-Q):



Donde

R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor;

R^{21} se selecciona del grupo que consiste en etilo y ciclopropilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el caso de la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Q) en la que R^{20} es hidrógeno. En otro caso de la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Q) en la que R^{20} es flúor. En otro caso de la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Q) en la que R^{21} es etilo. En otro caso de la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Q) en la que R^{21} es ciclopropilo. En otro caso de la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Q) en la que R^{20} es flúor y R^{21} es ciclopropilo. En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-Q) en la que R^{20} es hidrógeno y R^{21} es etilo.

El término "átomo de halógeno" o "halo" significa cloro, bromo y flúor; en el que cloro y flúor son preferibles.

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

El término "grupo alquileno" o "alquileno" significa una cadena hidrocarbonada saturada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son los grupos metileno, el grupo etileno, el grupo propileno, el grupo trimetileno, etc. Si es necesario, el grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo alquilo" antes mencionado. Donde los grupos alquileno como se definen anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anelados junto con los átomos de carbono a los que están unidos y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes definidos abajo.

El término "grupo alquenilo" significa una cadena hidrocarbonada monovalente lineal o ramificada que

tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Un grupo alquenilo preferible es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo vinilo, el grupo 2-propenilo, el grupo 3-butenilo, el grupo 2-butenilo, el grupo 4-pentenilo, el grupo 3-pentenilo, el grupo 2-hexenilo, el grupo 3-hexenilo, el grupo 2-heptenilo, el grupo 3-heptenilo, el grupo 4-heptenilo, el grupo 3-octenilo, el grupo 3-nonenilo, el grupo 4-decenilo, el grupo 3-undecenilo, el grupo 4-dodecenilo, el grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo alquenilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

El término "**grupo alquenileno**" significa una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo vinileno, el grupo propenileno, el grupo butadienileno, etc. Si es necesario, el grupo alquenileno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Donde los grupos alquenileno como se definen anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anclados (por ejemplo, un anillo de benceno condensado) junto con los átomos de carbono a los que están unidos y pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El término "**grupo alquilino**" significa una cadena hidrocarbonada monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El grupo alquilino preferible es un grupo alquilino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el grupo alquilino de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo 2-propilo, el grupo 3-butilino, el grupo 2-butilino, el grupo 4-pentinilo, el grupo 3-pentinilo, el grupo 2-hexinilo, el grupo 3-hexinilo, el grupo 2-heptinilo, el grupo 3-heptinilo, el grupo 4-decinilo, el grupo 3-undecinilo, el grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquilino puede estar opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, si es necesario.

El término "**grupo cicloalquilo**" significa un anillo de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo cicloecilo, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se indica a continuación, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede condensarse opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El término "**grupo cicloalquilideno**" significa un anillo de hidrocarburo saturado divalente monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono es preferible. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tal como un grupo ciclopropilideno, un grupo ciclobutilideno, un grupo ciclopentilideno, un grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden sustituirse opcionalmente y de manera conveniente por 1 a 4 sustituyentes como se mencionan, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede condensarse opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

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

El término "**grupo cicloalquinilo**" significa un anillo de hidrocarburo insaturado monocíclico o bicíclico que

tiene de 8 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace triple. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 8 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos alquinilo monocíclicos tales como grupo ciclooctinilo, grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona, si es necesario. Además, el grupo cicloalcinilo puede condensarse opcional e independientemente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro de el anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

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

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

El término "**anillo heterobícíclico fusionado insaturado**" significa anillo hidrocarbonado compuesto por un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado condensado con el aparejo heterocíclico monocíclico insaturado anteriormente mencionado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario. El "anillo heterocíclico fusionado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahidrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Incluye posibles óxidos N o S de los mismos.

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

El término "**grupo alcanoilo**" significa un grupo formilo y los formados por unión de un "grupo alquilo" a un grupo carbonilo.

El término "**grupo alcoxi**" significa aquellos formados por unión de un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

El **sustituyente** de cada grupo incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo), un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenoiloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalquenoiloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterociclioxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquenoilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenoilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo alquenoiloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo heterocicililoxicarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenoilcarboniloxi, un grupo cicloalquil-carboniloxi, un grupo cicloalquenoil-carboniloxi, un grupo cicloalquinil-carboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterocicililcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquenoil-tio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalquenoil-tio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocicililtio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o di-alcoxi-carbonil-amino, un grupo Grupo mono- o di-arilcarbonil-amino, un grupo alquil-sulfonil-amino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenoilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo

heterociclisulfonilo. Cada grupo como se mencionó anteriormente puede estar opcionalmente sustituido por estos sustituyentes.

Además, los términos tales como un grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo halofenilo o un grupo haloheterociclilo significan un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo fenilo o un grupo heterociclilo (de aquí en adelante referido como un grupo alquilo, etc.) sustituido por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Preferibles son un grupo alquilo, etc. sustituidos por 1 a 7 átomos de halógeno, y más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 5 átomos de halógeno. De forma similar, el término tal como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxialcoxi inferior y un grupo hidroxifenilo significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 4 grupos hidroxilo, y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, los términos tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxifenilo y un grupo alcoxifenilo inferior significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 4 grupos alcoxi, y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 2 grupos alcoxi.

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

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

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

La **sal farmacéuticamente aceptable** del compuesto de fórmula I incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalino-térreo 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 fósfico, 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 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 lo 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 isomerismo geométrico (compuesto cis, compuesto trans) y cuando el presente compuesto (I) contiene un enlace insaturado tal como carbonilo, entonces el presente compuesto también incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de partida en forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereoisómero puede utilizarse en los procedimientos para preparar el presente compuesto. Cuando el presente compuesto se obtiene en forma de un diastereómero o enantiómero, se pueden separar por un método convencional tal como cromatografía o cristalización fragnal.

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

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, el término "aislado de" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema solvente o ambiente biológico. En un caso, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como una forma aislada. En otro caso, la presente descripción está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) como una forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T) como una forma aislada.

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "forma

sustancialmente pura" significará que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de 0.5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En un caso, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como una forma sustancialmente pura. En otro caso, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T) como una forma sustancialmente pura.

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, el término **"sustancialmente libre de una o varias formas de sal correspondientes"** cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I) significará que el porcentaje en moles de la(s) forma(s) de fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En un caso, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) sustancialmente libre de la(s) forma(s) correspondiente(s). En otro caso, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) sustancialmente libre de la(s) forma(s) correspondiente(s). En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T) sustancialmente libre de la(s) forma(s) correspondiente(s).

Los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento presentan una excelente actividad inhibidora contra el transportador de glucosa sodio-dependiente y un excelente efecto reductor de glucosa en sangre. Por lo tanto, el compuesto descrito en la presente memoria es útil para tratar o retrasar la progresión o el inicio de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la cicatrización retardada de la herida, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, los niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión. En particular, el compuesto descrito en el presente documento es útil en el tratamiento o la profilaxis de diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), comidas diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética) u obesidad, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar oralmente o parenteralmente y pueden usarse en forma de una preparación farmacéutica adecuada. Una preparación farmacéutica adecuada para la administración oral incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones en disolución, preparaciones en suspensión o emulsiones, etc. La preparación farmacéutica adecuada para administración parenteral incluye, supositorios; preparaciones inyectables y preparaciones intravenosas de goteo utilizando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; o preparaciones inhalantes.

La dosificación del presente compuesto de fórmula (I) (preferiblemente, el compuesto de fórmula (IS) o el compuesto de fórmula (IT)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías de administración, las edades, el peso corporal, las condiciones de un paciente, o tipos y gravedad de una enfermedad a tratar, y está usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango en el mismo, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, o cualquier cantidad o rango en la misma.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, uno o más agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas y/o uno o más agentes para el tratamiento de otras enfermedades. El presente compuesto y estos otros agentes se pueden administrar en la misma dosis de, o en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antihiper glucémicos que incluyen insulina, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina u otros agentes antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT, y 1, 2, 3 ó 4 de estos otros agentes antidiabéticos pueden ser usados preferentemente. Ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de α -glucosidasa, agonistas de PPAR γ (por ejemplo, compuestos de tiazolidinodiona), agonistas dobles PPAR α/γ , inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida y/o compuestos de nateglinida e insulina, (GLP-1) de tipo glucagón, inhibidores de PTP1B, inhibidores de glucógeno fosforilasa, moduladores de RXR y/o inhibidores de glucosa-6-fosfatasa.

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

Los inhibidores de SGLT de la fórmula I se pueden usar 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.

Las dosis de estos agentes pueden variar según las edades, el peso corporal y las condiciones de los pacientes, y las vías de administración, las formas de dosificación, etc.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente a especies de mamíferos incluyendo seres humanos, simios, perros, etc., por ejemplo, en la forma de dosificación de comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o administrados parenteralmente en forma de preparación por inyección o intranasalmente o en forma de parche transdérmico.

El término "**sujeto**" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" tal como se utiliza en la presente memoria, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye la atenuación de los síntomas de la enfermedad o trastornos que están siendo tratados.

Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificadas con el término "**alrededor**". Se entiende que si el término "alrededor" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada aquí es mena para referirse al valor de dar actual, y también se refiere a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente basado En la especialidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y de medición para dicho valor dado.

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que se separa durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, BR, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

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

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

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & amp; Sons, 1991.

Un experto en la técnica reconocerá que en el que una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una diversidad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas disolventes adecuados.

Un experto en la técnica reconocerá que, si no se especifica de otro modo, la o las etapas de reacción se llevan a cabo en condiciones adecuadas, según métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tal como se presentan en el presente documento, en las que un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo base, disolvente, etc.) se recita en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales están seleccionados independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales entre sí. Por ejemplo, cuando dos etapas de

un procedimiento recitan una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa.

Donde los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden por ejemplo resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y (+) -di-p-toluoil-L-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre.

Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación de la columna de HPLC quiral.

Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, en particular los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

BF₃-Et₂O = Eterato de dietilo de trifluoruro de boro

DCE = Dicloroetano

DCM = Diclorometano

DMF = N, N-Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

Et = Etilo (es decir, CH₂CH₃)

EtOAc = Acetato de etilo

EtOH = Etanol

Et₃SiH = Triisoxisilano

HPLC = Cromatografía líquida de alta presión

HMDS = Hexametildisilazano

LAH = Hidrato de litio y aluminio

MeOH = Metanol

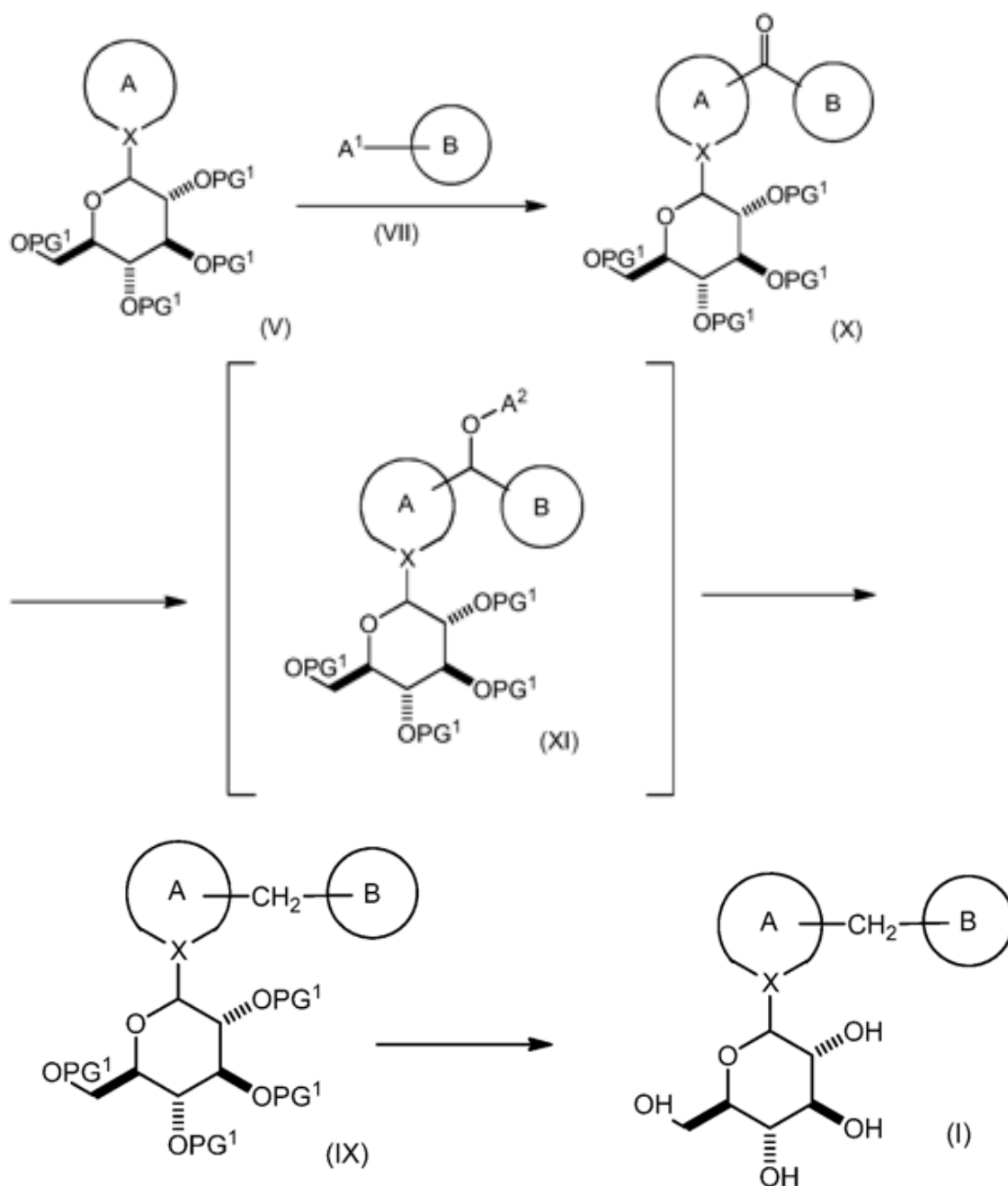
2-Metil-THF = 2-Metil-tetrahidrofurano

MTBE = Éter t-butilico de metilo

SGLT = Transportista de Glucosa Sodio-dependiente

THF = Tetrahidrofurano

La presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el Esquema 1, a continuación.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (V), en la que PG¹ es un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente, tal como acetilo, benzoilo y similares, preferiblemente acetilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con sustituto adecuado de fórmula (VII), en la que A¹ es un haluro de acilo adecuadamente seleccionado tal como -C(O)Cl, -C(O)-OC(O)-Cl, y similares, un compuesto o compuesto conocido preparado por métodos; en el que el compuesto de fórmula (VII) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

En presencia de un primer ácido de Lewis seleccionado adecuadamente tal como AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂, y similares; en el que el primer ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares;

En un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, DCE, tolueno, diclorobenceno, MTBE, ciclopentil metil éter y similares, o una mezcla de los mismos; preferiblemente a una temperatura por debajo de aproximadamente la temperatura ambiente, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (X).

El compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un sistema reductor adecuadamente seleccionado, tal como la mezcla NaBH_4 y cloruro de cesio (III) heptahidrato, LAH, diborano y similares; En el que el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en la raba de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0 equivalentes molares;

en presencia de un alcohol A^2OH adecuadamente seleccionado, en donde A^2 es por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y similares; en un segundo disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como THF, DCE, 2-metil-THF, MTBE, ciclopentil metil éter y similares, o mezclas de los mismos; en el que la relación molar del alcohol al disolvente orgánico está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:3, más preferiblemente, en una relación molar del alcohol al disolvente orgánico de aproximadamente 1:2;

en el que el compuesto de fórmula (X) se mezcla con el sistema reductor a una temperatura menor a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente 0°C , seguido por calentamiento a temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI), cuyo compuesto preferiblemente no está aislado.

El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado tal como Et_3SiH , borohidruro de sodio, HMDS, y similares; en el que el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (XI)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares;

en presencia de un segundo ácido de Lewis adecuadamente seleccionado tal como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, y similares (preferiblemente, en el que PG^1 es acetilo, el segundo ácido de Lewis se selecciona para eliminar el grupo hidroxilo sin eliminar los grupos protectores de acetilo); en el que el segundo ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (XI)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares; en el que el agente reductor y el segundo ácido de Lewis están preferiblemente presentes en una relación molar de aproximadamente 1:1;

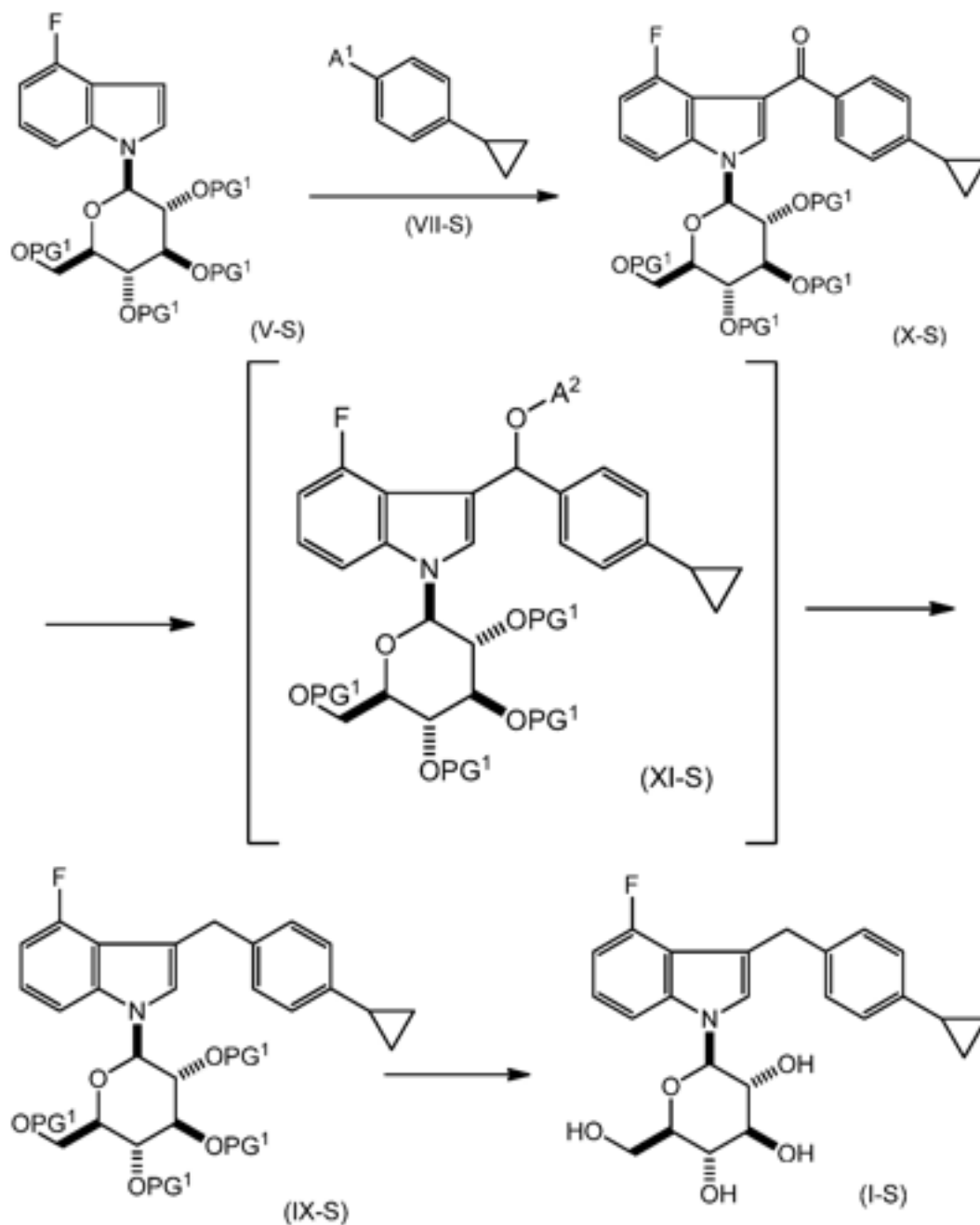
en un tercer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, o mezclas de los mismos; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C (durante la adición de reactivos), seguido de calentamiento a temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IX). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IX) se purifica, según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización a partir de un disolvente adecuadamente seleccionado tal como etanol, final similar.

El compuesto de fórmula (IX) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I). Por ejemplo, en el que PG^1 es acetilo o benzoilo, el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como metóxido de sodio, carbonato de potasio, y similares, preferiblemente metóxido sódico; en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos tales como metanol, THF, etanol, isopropanol y similares, preferiblemente en mezcla de metanol y THF, etanol, isopropanol y similares, preferiblemente en mezcla de metanol y THF; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XI) puede hacerse reaccionar alternativamente con un tercer ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, tal como AlCl_3 , tetracloruro de titanio y similares; cuyo tercer ácido de Lewis elimina tanto el grupo hidroxilo como los grupos protectores de PG^1 , simultáneamente; en el que el tercer ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (XI)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares;

en un cuarto disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, ciclopentil metil éter y similares, o mezclas de los mismos; opcionalmente a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C ; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I) en una etapa simple. Por ejemplo, en el que PG^1 es acetilo, el compuesto de fórmula (XI) puede hacerse reaccionar con AlCl_3 , para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Además, la presente solicitud describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe con más detalle en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

Por lo tanto, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (VS), en el que PG^1 es un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente, tal como acetilo, benzoilo y similares, preferiblemente acetilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII-S), en la que A^1 es un haluro de acilo adecuadamente seleccionado tal como $-C(O)Cl$, $-C(O)-OC(O)-Cl$ y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VII-S) está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VS)), más preferiblemente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares;

en presencia de un primer ácido de Lewis adecuadamente seleccionado tal como $AlCl_3$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, y similares; En el que el primer ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (VS)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares;

En un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, DCE, tolueno, diclorobenceno, MTBE, ciclopentil metil éter y similares, o una mezcla de los mismos; preferiblemente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C; para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (X-S).

El compuesto de fórmula (X-S) se hace reaccionar con un sistema reductor adecuadamente seleccionado, tal como una mezcla de NaBH₄ y cloruro de cesio (III) heptahidrato, LAH, diborano y similares; en el que el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (XS)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0 equivalentes molares;

en presencia de un alcohol A²OH adecuadamente seleccionado, en donde A² es por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y similares; en un segundo disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como THF, DCE, 2-metil-THF, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, o mezclas de los mismos; en el que la relación molar del alcohol al disolvente orgánico está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:3, más preferiblemente, en una relación molar del alcohol al disolvente orgánico de aproximadamente 1:2;

en el que el compuesto de fórmula (X-S) se mezcla con el sistema reductor a una temperatura inferior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente 0°C, seguido de calentamiento a temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XI-S), compuesto que preferiblemente no se aísla.

El compuesto de fórmula (XI-S) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado tal como Et₃SiH, borohidruro de sodio, HMDS, y similares; donde el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (XI-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares;

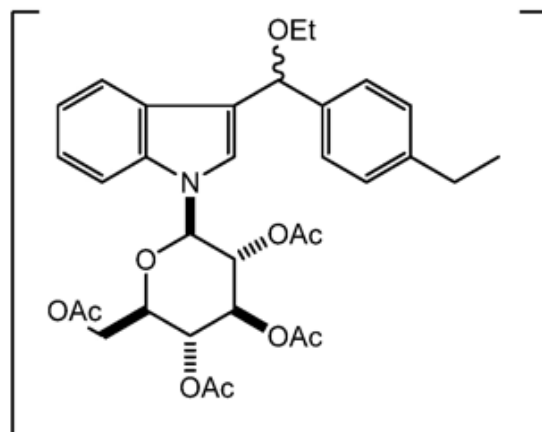
En presencia de un segundo ácido de Lewis adecuadamente seleccionado tal como BF₃-Et₂O y similares (preferiblemente, en el que PG¹ es acetilo, el segundo ácido de Lewis es seleccionado para eliminar el grupo hidroxilo sin eliminar los grupos protectores de acetilo); en el que el segundo ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (XI-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares; en el que el agente reductor y el segundo ácido de Lewis están preferiblemente presentes en una relación de aproximadamente 1:1;

en un tercer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, o una mezcla de los mismos; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C (durante la adición de reactivos), seguido de calentamiento a temperatura ambiente; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IX-S), según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como etanol, y similares.

El compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S). Por ejemplo, en el que PG¹ es acetilo o benzoilo, el compuesto de fórmula (IX-S) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como metóxido de sodio, carbonato de potasio y similares, preferiblemente metóxido de sodio; en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, tales como metanol, THF, etanol, isopropanol y similares, preferiblemente en una mezcla de metanol y THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S). El compuesto de fórmula (I-S) se aísla preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante evaporación con disolvente, cristalización, cromatografía en columna, y similares.

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XI-S) puede hacerse reaccionar alternativamente con un tercer ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, tal como AlCl₃, tetracloruro de titanio y similares, cuyo tercer ácido de Lewis elimina tanto el grupo hidroxilo y los grupos protectores PG¹, simultáneamente; En el que el tercer ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de forma de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (XI-S)); más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 equivalentes molares;

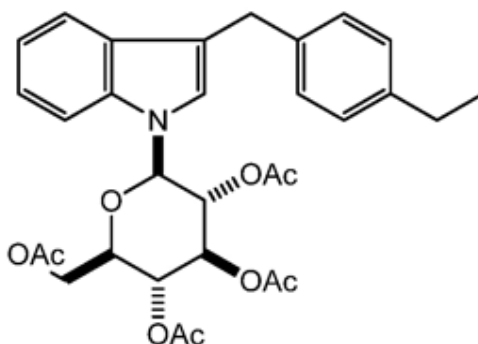
en un cuarto disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, ciclopentil metil éter y similares; opcionalmente a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I-S) en una sola etapa. Por ejemplo, en el que PG¹ es acetilo, el compuesto de fórmula (XI-S) puede hacerse reaccionar con AlCl₃, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).



Se cargó un matraz de 12-L de 3-bocas equipado con un agitador mecánico superior, adaptador de entrada/salida N_2 , condensador de reflujo y termopar, con EtOH (1,4 l), THF (2,8 l), el producto preparado como en el ejemplo 1 anterior 140,0 g, 0,24 mol) y heptahidrato de cloruro de cesio (III) (178,6 g, 0,72 mol) a temperatura ambiente con agitación. La solución homogénea resultante se enfrió a 0°C y se agitó durante 10 min. A la mezcla resultante se añadió lentamente $NaBH_4$ (54,8 g, 1,44 mol) como un sólido en varias porciones manteniendo la temperatura a 0°C . La mezcla resultante se calentó a 22°C y se envejeció durante 2 h, después se enfrió a 0°C y se trató lentamente con 0,5 M HCl (800 ml) durante 10 minutos. La solución resultante se transfirió a un matraz separador de 12-L y se extrajo con EtOAc (2 x 1 L). El residuo combinado se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco rosáceo.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; $CDCl_3$): 1.12-1.20 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 1H), 5.47-5.64 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.58-7.63 (t, J + 7.9 Hz, 1H)

Ejemplo 3: (2R,3R,4S,5R,6R)-2(acetoximetilo)-6-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-yl)tetrahidro-2H-piran-3,4,5 triacetato de tri



Se cargó un matraz de 2 litros de 4-bocas equipado con un controlador de termopar, adaptador de entrada/salida de N_2 y un agitador mecánico superior, con CH_3CN (3 L), CH_2Cl_2 (330 ml), el producto preparado como en el ejemplo 2 anterior (146,0 g, 0,25 moles) y trietilsilano (202 ml, 1,26 moles). La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió éterato de trifluoruro de boro (159 ml, 1,28 moles) gota a gota durante 45 min. La mezcla resultante se envejeció durante 1 h a 0°C . Se añadió gota a gota $NaHOC_3$ acuoso saturado (2500 ml) durante 10 min y el disolvente orgánico se evaporó. El residuo sólido resultante se extrajo con EtOAc (2 x 4 L). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g) y se concentró hasta sequedad. El sólido se colocó en un horno de vacío durante 18 h a 4°C para producir el compuesto del título como un sólido de color rosa. El sólido rosado se purificó por recristalización en EtOH (1,6 L) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; $CDCl_3$): 1.12-1.20 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 1H), 5.47-5.64 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.58-7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H)

Ejemplo 4: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol

El compuesto de fórmula (X-T) se hace reaccionar con un sistema reductor adecuadamente seleccionado, tal como una mezcla NaBH_4 y cloruro de cesio (III) heptahidrato, LAH, diborano, y similares; en el que el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-T)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de forma de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0 equivalentes molares;

en presencia de un alcohol adecuadamente A^2OH , en donde A^2 es por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y similares; en un segundo disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como THF, DCE, 2-metil-THF, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, o mezcla de los mismos; en el que la relación molar del alcohol al disolvente orgánico está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:3, más preferiblemente, en una relación molar del alcohol al disolvente orgánico de aproximadamente 1:2;

en el que el compuesto de fórmula (X-S) se mezcla con el sistema de agente reductor a una temperatura inferior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente 0°C , seguido de calentamiento a temperatura ambiente; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XI-T), compuesto que preferiblemente no está aislado.

El compuesto de fórmula (XI-T) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado tal como Et_3SiH , borohidruro de sodio, HMDS y similares; en el que el agente reductor está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (XI-T)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares;

en presencia de un segundo ácido de Lewis adecuadamente seleccionado tal como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, y similares (preferiblemente, en el que PG^1 es acetilo, el segundo ácido de Lewis se selecciona para eliminar el grupo hidroxilo sin eliminar los grupos protectores de acetilo); en el que el segundo ácido de Lewis está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (XI-T)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares; en el que el agente reductor y el segundo ácido de Lewis están preferiblemente presentes en una relación de aproximadamente 1:1;

en un tercer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, ciclopentil metil éter, y similares, o una mezcla de los mismos; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C (durante la adición de reactivos), seguido de calentamiento a temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IX-T). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IX-T) se purifica, según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización a partir de un disolvente adecuadamente seleccionado tal como etanol, y similares.

El compuesto de fórmula (IX-T) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-T). Por ejemplo, en el que PG^1 es acetilo o benzoílo, el compuesto de fórmula (IX-T) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como metóxido de sodio, carbonato de potasio, y similares, preferiblemente en una mezcla de metanol y THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-T). El compuesto de fórmula (I-T) se aísla preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante evaporación de disolvente, cristalización, cromatografía en columna, y similares.

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XI-T) puede hacerse reaccionar alternativamente con un tercer ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, tal como AlCl_3 , tetracloruro de titanio y similares, cuyo tercer ácido de Lewis elimina tanto el grupo hidroxilo y los grupos protectores PG^1 , simultáneamente; en el que el tercer ácido de Lewis está preferiblemente presente en un soporte en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de fórmula (XI-T)), más preferiblemente en un monómero en el intervalo de 1,5 a aproximadamente 6,0 equivalentes molares;

En un cuarto disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, ciclopentil metil éter y similares; opcionalmente a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-T) en una sola etapa. Por ejemplo, en el que PG^1 es acetilo, el compuesto de fórmula (XI-T) puede hacerse reaccionar con AlCl_3 , para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-T).

También se describen composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente memoria con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral,

parental). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o revestirse con un revestimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y los otros ingredientes se pueden añadir para aumentar la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se mezcla íntimamente uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de forma entérica mediante técnicas estándar. Para los parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, a través de otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación, puede ser incluido. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener, por unidad de dosificación, por ejemplo, cápsula de comprimido, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg o cualquier cantidad o intervalo en la misma, preferiblemente aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o cualquier cantidad o rango en el mismo, y puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma; más preferiblemente, forman de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o cualquier cantidad o rango en el mismo. Las dosis, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la afección que se está trazando y el compuesto que está siendo empujado. Puede emplearse la administración diaria o la dosificación post-periódica.

Preferiblemente estas composiciones se encuentran en formas de dosificación unitaria a partir de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parentales estériles, aerosoles o aerosoles medidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para una administración una vez por semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente a lo largo de la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como tabletas, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o pastillas de la nueva composición pueden revestirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, estando esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto en el duodeno o se retrase en su liberación. Se puede usar una variedad de material para dicha capa o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención

para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, povidona o gelatina.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención también se pueden llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se definen en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferiblemente de aproximadamente 1,00 a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y puede estar constituido en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como pastillas, tabletas, cápsulas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación retardada y liberación sostenida), gránulos y polvos y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los del sistema, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, oral, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desean o son necesarios, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

El líquido se forma en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas, que generalmente contienen conservantes adecuados, cuando se desea la administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla íntimamente un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos aquí descritos como el ingrediente activo con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society de Reino Unido.

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

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de desorden como se describe aquí.

Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán lugar a la necesidad de ajustar las dosificaciones.

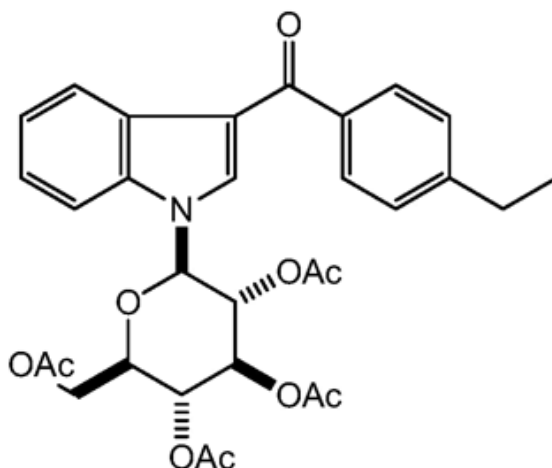
Un experto en la técnica reconocerá que tanto los ensayos *in vitro* y *in vivo* que utilizan modelos de células y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predecesores de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la técnica reconocerá además que las vías clínicas humanas que incluyen ensayos de primera en humanos, ensayos de alcance de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en el campo clínico y artes médicas.

Se exponen los siguientes Ejemplos para ayudar en la comprensión de la invención y no se pretende y no se debe interpretar que limitan en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

En los Ejemplos que siguen, se enumeran los productos de síntesis únicos como aislados como residuo. Un experto en la técnica comprenderá que el término residuo no limita el estado físico en el que el producto se ha aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

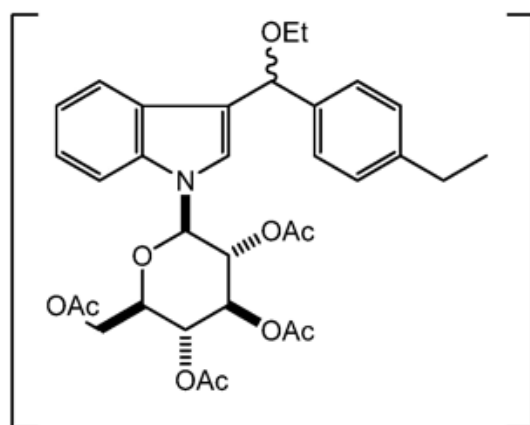
Ejemplo 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-2(acetoximetilo)-6-(3-(4-etilbenzoil) -1H-indol-1-yl)tetrahidro-2H-piran-3,4,5 triacetato de tri



Se cargó un matraz de 3-bocas de 5-L equipado con un agitador mecánico de cabeza, adaptador de N₂ entrada/salida, un embudo de adición y termopar, con CH₂Cl₂ (2L), (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-Acetoximetil-6-(1H-indol-1-il)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilitrito (151,6 g, 0,34 mol) y cloruro de 4-etilbenzole (56 ml, 0,38 mol). La solución homogénea resultante se enfrió a 0°C y se agitó durante 10 min. Se añadió lentamente AlCl₃ (104,4 g, 0,78 moles) como un sólido. La mezcla resultante se envejeció a 0°C durante 2 h. La mezcla resultante se transfirió luego lentamente por cánula a un matraz de 3-bocas de 12-L equipado con un agitador de cabeza y un termopar que contenía una mezcla de agua helada (2 l) y CH₂Cl₂ (2 L). La temperatura de enfriamiento se mantuvo a 0°C y toda la mezcla de reacción se transfirió en 20 minutos. La mezcla resultante se agitó rápidamente durante 15 min y después se separaron las fases. La capa orgánica se agitó durante 1 h con NaHCO₃ saturado (1,6 L x 2). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con H₂O desionizada (1,6 L), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío para producir un sólido espumoso. El sólido espumoso se disolvió en MeOH (800 ml), se sonicó y se agitó durante 1 h para dar un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeOH frío (100 mL) y se secó en una estufa de vacío bajo vacío doméstico a 25°C durante 36 h para dar el compuesto del título un sólido blanco ligeramente amarillento.

¹HNMR (200 MHz; CDCl₃): 1.32 (t, J = 9.2 Hz, 3 H), 1.70(s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.76 (q, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.40-5.59(m, 2H), 5.68 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.3Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 8.42, (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H)

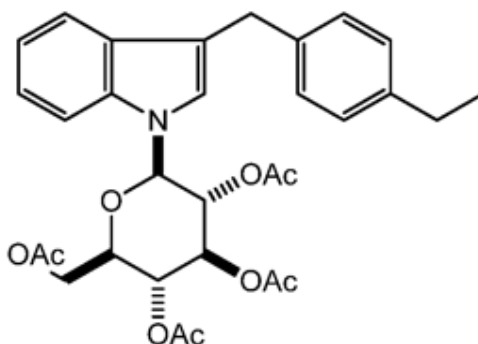
Ejemplo 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-2(acetoximetilo)-6-(3-(etoxi(4-etilfenilo)metilo) -1H-indol-1-yl)tetrahidro-2H-piran-3,4,5 triacetato de tri



Se cargó un matraz de 12-L de 3-bocas equipado con un agitador mecánico superior, adaptador de entrada/salida N₂, condensador de reflujo y termopar, con EtOH (1,4 l), THF (2,8 l), el producto preparado como en el ejemplo 1 anterior 140,0 g, 0,24 mol) y heptahidrato de cloruro de cesio (III) (178,6 g, 0,72 mol) a temperatura ambiente con agitación. La solución homogénea resultante se enfrió a 0°C y se agitó durante 10 min. A la mezcla resultante se añadió lentamente NaBH₄ (54,8 g, 1,44 mol) como un sólido en varias porciones manteniendo la temperatura a 0°C. La mezcla resultante se calentó a 22°C y se envejeció durante 2 h, después se enfrió a 0°C y se trató lentamente con 0,5 M HCl (800 ml) durante 10 minutos. La solución resultante se transfirió a un matraz separador de 12-L y se extrajo con EtOAc (2 x 1 L). El residuo combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco rosáceo.

¹HNMR (300 MHz; CDCl₃): 1.12-1.20 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 1H), 5.47-5.64 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.58-7.63 (t, J + 7.9 Hz, 1H)

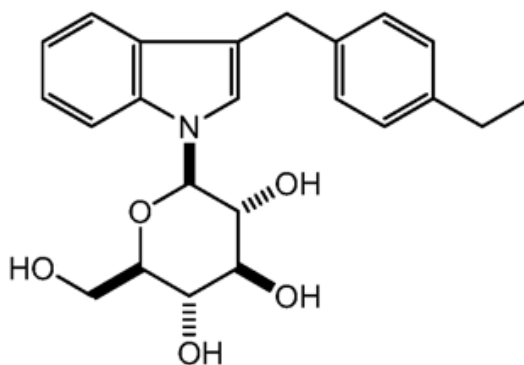
Ejemplo 3: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetilo)-6-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-yl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triacetato de tri



Se cargó un matraz de 2 litros de 4-bocas equipado con un controlador de termopar, adaptador de entrada/salida de N₂ y un agitador mecánico superior, con CH₃CN (3 L), CH₂Cl₂ (330 ml), el producto preparado como en el ejemplo 2 anterior (146,0 g, 0,25 moles) y trietilsilano (202 ml, 1,26 moles). La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió eterato de trifluoruro de boro (159 ml, 1,28 moles) gota a gota durante 45 min. La mezcla resultante se envejeció durante 1 h a 0°C. Se añadió gota a gota NaHOC₃ acuoso saturado (2500 ml) durante 10 min y el disolvente orgánico se evaporó. El residuo sólido resultante se extrajo con EtOAc (2 x 4 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g) y se concentró hasta sequedad. El sólido se colocó en un horno de vacío durante 18 h a 4°C para producir el compuesto del título como un sólido de color rosa. El sólido rosado se purificó por recristalización en EtOH (1,6 L) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹HNMR (300 MHz; CDCl₃): 1.12-1.20 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 1H), 5.47-5.64 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.58-7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H)

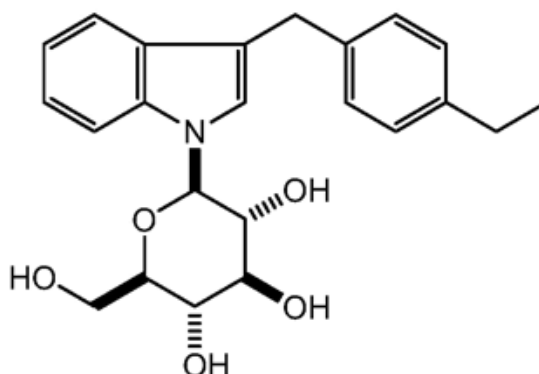
Ejemplo 4: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroximetilo)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triol



A un matraz de 3-bocas de 5-L equipado con controlador de termopar, adaptador de entrada/salida de N_2 y un agitador mecánico superior se cargó con THF (1,6 l), MeOH (725 ml), el producto preparado como en el ejemplo 3 anterior 94,2 g, 0,17 mol). Se añadió metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 7,5 ml, 0,04 moles) y la solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró a sequedad para dar un sólido gomoso amarillo. El sólido se disolvió en EtOH (250 ml) y se añadió heptano (250 ml) gota a gota a la solución para formar una suspensión turbia. La suspensión turbia se sonicó a continuación para producir un precipitado blanco. El disolvente se evaporó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco.

1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$); 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.46-2.57 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 2H).

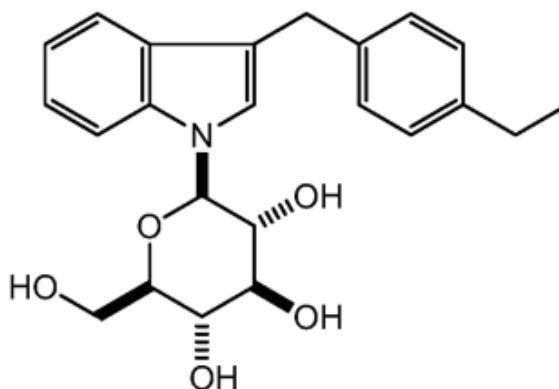
Ejemplo5: Cristalización de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol etanolato



A un matraz de 1-L de 1-boca de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y adaptador de entrada/salida de nitrógeno se le añadió el sólido amorfo preparado como en el Ejemplo 4 anterior (50,3 g, 0,13 mol) y EtOH (250 ml). La mezcla resultante se sonicó hasta que todo el sólido se disolvió y luego se añadió heptano (250 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se sonicó hasta que se volvió turbia. La solución turbia se agitó a temperatura ambiente y se sembró con los cristales de solvato de EtOH deseados (50 mg) (preparado por ejemplo como se describe en el Ejemplo 8, más adelante). Al cabo de media hora, apareció un precipitado blanco y la fina suspensión blanca se agitó durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con heptano (2 x 40 ml). El sólido se secó al vacío en un embudo de Buchner durante el fin de semana con una corriente de N_2 para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco.

La estructura para el compuesto aislado se confirmó por 1H RMN, con picos correspondientes al compuesto de fórmula (I-T) más etanol.

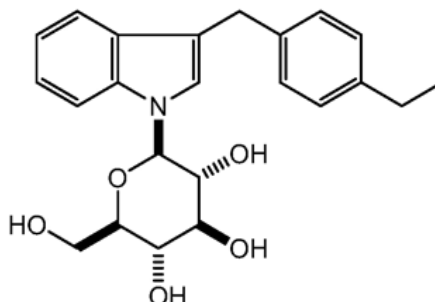
Ejemplo 6: Cristalización de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol hemihidrato



A un matraz de 2-L de 4-bocas de fondo redondo equipado con controlador de termopar, adaptador de entrada/salida de N₂, condensador de reflujo y un agitador mecánico superior se cargó con el compuesto preparado como en el Ejemplo 5 anterior (48,6 g, 0,11 mol) y agua (1,2 L). La mezcla resultante se calentó a 66°C y la solución se volvió turbia, pero no se encontró ningún sólido. Se eliminó el manto de calentamiento, se sembró la mezcla turbia con los cristales de hemihidrato deseados (50 mg) (preparado por ejemplo como se describe en el Ejemplo 9, más adelante), y se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Una suspensión blanca formada durante la noche con algunos grandes trozos de sólido visible. El matraz se sonicó, los agregados se rompieron con una espátula y la suspensión se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se agitó durante 6 días para completar la transformación en el hemihidrato. (La conversión fue controlada por pXRD). La mezcla resultante se filtró y se enjuagó con agua (2 x 100 ml). El residuo se secó por succión durante 72 h con una purga de N₂ sobre el sólido para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

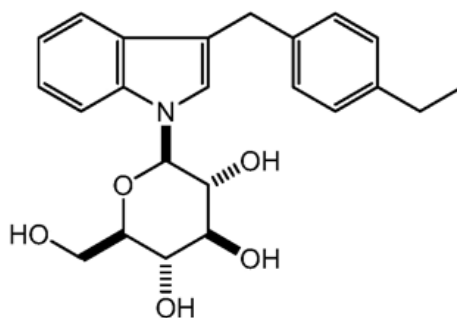
La estructura para el compuesto aislado se confirmó por ¹H RMN, con picos correspondientes al compuesto de fórmula (I-T) más agua.

Ejemplo 7: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol amorfo (3g) (preparado como en el Ejemplo 4 anterior) se disolvió en acetato de etilo (40 ml) e isopropanol (40 ml). Se añadió heptano (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Los disolventes se eliminaron por evaporador rotatorio para producir un residuo. El residuo se colocó en un horno de vacío durante 36 horas a 56°C para producir el compuesto del título como un sólido. Se determinó que el material sólido contenía 2,2% de heptano y 2,3% de isopropanol.

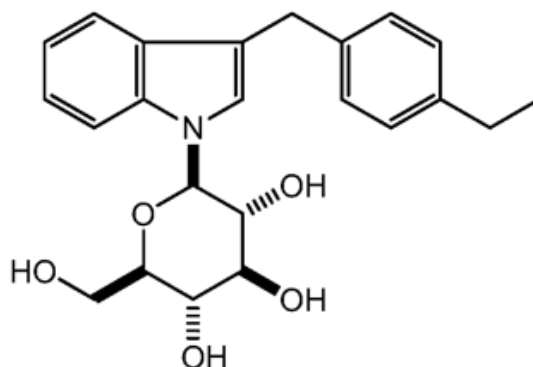
Ejemplo 8: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, etanolato



En un matraz de fondo redondo, el (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol etilo preparado como en el Ejemplo 7 anterior (850 mg) se disolvió en etanol (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la solución resultante se añadió a continuación heptano (30 ml) y después de varios minutos precipitó un sólido cristalino blanco. La mezcla resultante se agitó durante la noche; el precipitado sólido se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

La estructura para el compuesto aislado se confirmó por 1H NMR, con picos correspondientes al compuesto de fórmula (I-T) más etanol.

Ejemplo 9: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, hemihidrato



El (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, etanolato (15.0 g, preparado para el ejemplo, como se describe en el Ejemplo 8, anterior), se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1-L de 4-cuellos equipado con un agitador de cabeza, termopar, condensador de reflujo y un adaptador de N₂. Al matraz se le añadió entonces agua (375 ml) y la mezcla resultante se calentó a 66°C. La solución se volvió turbia y eventualmente el sólido entero se disolvió. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión blanca resultante contenía algunos trozos grandes. Estos trozos se rompieron con una espátula y sonicated. La mezcla resultante se agitó de nuevo a temperatura ambiente. El material sólido se filtró y se enjuagó con agua (2 x 50 ml), después se secó por succión durante 72 h con un sangrado de N₂ sobre el sólido para producir el compuesto del título, (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-etibencil)-1H-indol-1-yl)-6-(hidroxmetilio)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol, hemihidrato como un sólido.

La estructura para el compuesto aislado se confirmó por 1H RMN, con picos correspondientes al compuesto de fórmula (I-T) más agua.

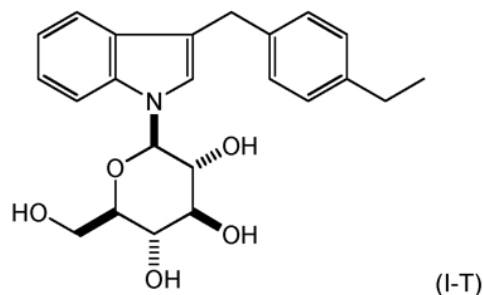
Ejemplo 10: Sólido, Forma de Dosificación Oral - Ejemplo Profético

Como una realización específica de una composición oral, se formulan 10 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 6 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

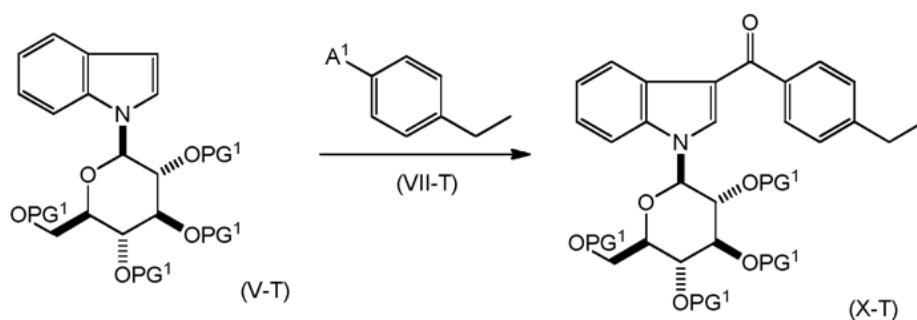
Mientras que la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance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

Reivindicaciones

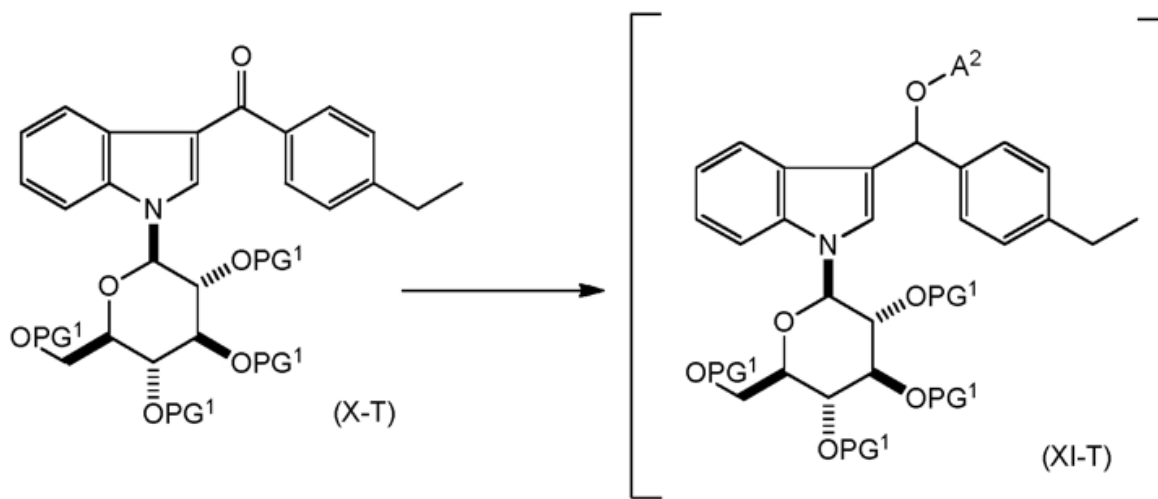
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I - T)

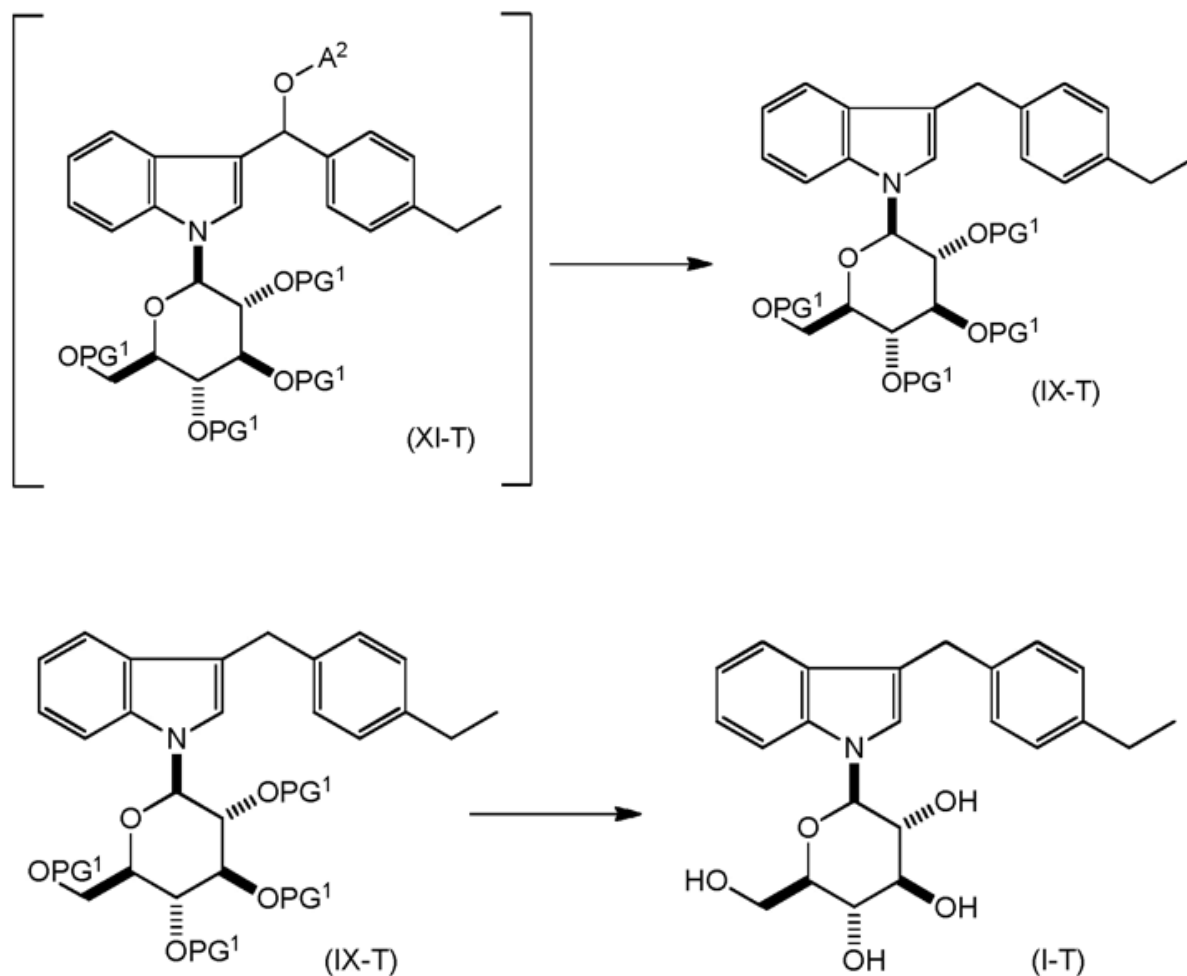


O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-T), en la que PG¹ es un grupo protector de oxígeno con un compuesto de fórmula (VII-T), en donde A¹ es un haluro de acilo; en presencia de un primer ácido de Lewis; en un primer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X-T);





4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el primer disolvente orgánico es diclorometano.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sistema reductor es como una mezcla NaBH_4 y cloruro de cesio (III) heptahidrato; y en el que el alcohol de fórmula A^2OH es etanol.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el segundo disolvente orgánico es THF.
7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente reductor es trietilsilano; y en el que el segundo ácido de Lewis es BF_3 -eterato.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el tercer disolvente orgánico es una mezcla de acetonitrilo y DCM.
9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que PG^1 es acetilo y en el que el compuesto de fórmula (IX) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con metóxido de sodio.